Aus der Medizinischen Klinik der Universität Bonn.
Direktor: Prof. Dr. Martini.

Die perorale Behandlung des Diabetes mellitus.

Methodologische Untersuchung therapeutischer Arbeiten.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Bonn.

Vorgelegt am 14. Oktober 1939

von

Werner Müller

Arzt

aus Dessau i./Anhalt.

HEINRICH TRAPP, BONN, STIFTSGASSE 11

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn.

Referent: Dr. med. habil. Schuler
i. V. für Prof. Dr. Martini.

Korreferent: Prof. Dr. Tiemann.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Aufgabe der vorliegenden Arbeit ist es, klinische Mitteilungen über therapeutische Untersuchungen bei Diabetes mellitus auf ihre Beweisfähigkeit zu prüfen und daraus gegebenenfalls Schlüsse auf die Brauchbarkeit einer antidiabetischen Therapie zu ziehen. Ihrem Charakter nach entspricht die Arbeit bereits früher erschienenen Dissertationen über andere Erkrankungen, wie sie z. B. Schneider (14), Möller (13) u. a. m. bearbeitet haben.

Die Notwendigkeit, gerade die Therapie bei Diabetes mellitus einer kritischen Sichtung zu unterziehen, erhellt aus der Tatsache, daß eine große Anzahl sogenannter antidiabetischer Mittel im Laufe der Jahre der Öffentlichkeit preisgegeben wurden, die teilweise durch ihre marktschreierische Anpreisung den Praktiker nur zu leicht zur therapeutischen Verwendung verleiteten, ohne daß der klinische Wert der betreffenden Präparate überhaupt feststand, oder — was noch schlimmer ist — weil ihnen mangelhafte klinische Untersuchungen den Stempel des Wertvollen aufdrückten.

Die rein diätetische Therapie des Diabtes in der Literatur einer Kritik zu unterziehen, erübrigt sich, da die Zeit der großen Diät-Dispute im wesentlichen längst überholt ist. Auch die kritische Beleuchtung der subkutanen Insulinbehandlung ist nicht notwendig, da ihr therapeutischer Wert unzweifelhaft feststeht. Die kritische Betrachtung dieser Arbeit schaltet sich erst in dem Augenblick ein, wo man in dem Bestreben, die lästigen Insulininjektionen zu vermeiden, versuchte, Insulin auf anderen Wegen zur Wirkungsentfaltung zu bringen, oder sogar ganz neue, vorwiegend perorale Präparate herausbrachte, die durch ihre antidiabetische Wirkung Insulin ganz oder teilweise ersetzen sollten. Als Randgebiet wurde die Balneotherapie berücksichtigt, deren angebliche antidiabetische Wirkung vorwiegend auf peroraler Medikation beruht.

Als Grundlage zur Beurteilung der Arbeiten dienten die Kriterien, die Martini sowohl für die therapeutische Untersuchung im allgemeinen (6, 7, 8, 9, 10) wie gemeinsam mit Schuler (11, 12) für die Diabetestherapie im speziellen aufgestellt hat.

Obenan steht die Forderung, daß allein der Krankheitsverlauf entscheidend für die Wirksamkeit einer Therapie auszuwerten ist. Es geht also nicht an, aus irgendwelchen Einzelversuchen weitgehende Schlüsse zu ziehen.

Wie nur selten bei einer Krankheit stehen beim Diabetes mellitus dem therapeutischen Untersucher objektive Kriterien zur Verfügung (Harn-, Blutzucker und Acidose), die eine genaue objektive Verfolgung des Krankheitsverlaufs ermöglichen. Bei der Gesamtbeurteilung einer Therapie dürfen diese zahlenmäßig faßbaren Unterlagen jedoch nur eine vermittelnde Rolle für das spielen, was man an Wirkungsbreite von einem antidiabetischen Mittel verlangen muß, das dem Insulin gleichkommen soll.

Das Ziel der Diabetesbehandlung ist nicht allein die Konstanz der Stoffwechselbilanz, sondern muß das Bestreben nach Toleranzverbesserung sein. Daneben ist die Hebung des Allgemeinbefindens (Körpergewicht usw.) sowie die Medikamentwirkung bei Dauerverabreichung zu berücksichtigen. Nur so ist die Feststellung eventuell schädigender Nebenwirkungen des betreffenden Präparates möglich. Oft fallen Komplikationen infektiöser, chirurgischer und dermatologischer Natur beim Diabetes schwer ins Gewicht, die bei der Gesamtbewertung einer antidiabetischen Behandlung nicht übersehen werden dürfen.

Das Insulin wird all diesen Anforderungen weitgehend gerecht. Eine Insulin-Ersatztherapie wird nur dann praktischen Wert haben, wenn sie annähernd denselben Wirkungseffekt erzielt.

Dem therapeutischen Untersucher stehen somit ausreichende objektive Prüfungskriterien zur Verfügung, die allerdings nur mit Hilfe einer überaus exakten klinischen Beobachtung eindeutig auszuwerten sind.

Für die wichtigste Voraussetzung einer therapeutischen Prüfung hält Martini eine genügende Vorbeobachtungszeit, deren Ziel eine annähernde Gleichförmigkeit der Stoffwechsellage sein muß. Einheitliche Diät unter gleichbleibenden äußeren Bedingungen bildet die Grundlage der Vorbeobachtung. Erst wenn durch ausreichende Harn-, Blutzucker- und Acetonbestimmungen eine konstante Bilanz gesichert ist, darf die eigentliche therapeutische Prüfung beginnen.

Eine Vorbeobachtung, die zu kurz ist oder in anderer Weise diesen Anforderungen nicht entspricht, stellt in jedem Fall das Ergebnis der therapeutischen Prüfung in Frage.

Die Voraussetzung für einen beweisenden Verlauf der therapeutischen Periode besteht in einer einheitlichen Fortführung der Einstellungsdiät bei gleichmäßiger Dosierung des zu prüfenden Medikamentes. Erst dann sind in dieser Hinsicht Änderungen zulässig, wenn das Ergebnis des bisherigen Verlaufs unzweifelhaft ist. Um Zufallserfolge auszuschließen, erfordert die therapeutische Zeit in jedem Fall eine genügende Dauer und darf erst beendet werden, wenn sich die Stoffwechsellage unter der Therapie wieder mit Sicherheit gleichförmig eingestellt hat. Eine kurz durchgeführte, anscheinend erfolgreiche Medikation kann niemals verallgemeinernd bewertet werden.

Die Forderung einer medikamentlosen Nachbeobachtung entsteht aus der Notwendigkeit, einen Maßstab für die Toleranzbeeinflussung gewinnen zu müssen. Kehrt nach Absetzen der Medikation die Stoffwechsellage zum Niveau der Vorbeobachtung zurück, so ist damit die Wirkungslosigkeit auf die Toleranz bewiesen. Nur so kann auch die toleranzverschlechternde Wirkung eines Medikamentes klargestellt werden.

Über allen Prüfungsabschnitten steht die notwendige Vermeidung von Mitursachen, die sich aus Diätwechsel, Diätfehlern, gleichzeitiger Verabfolgung verschiedener Medikamente und äußeren Veränderungen körperlicher und psychischer Art zusammensetzen. Verallgemeinert kann die Brauchbarkeit eines Medikamentes nur dann werden, wenn bei einer ausreichenden Anzahl von Fällen die Wirkung bewiesen ist.

Schwere Diabetesfälle sind zur Erprobung eines neuen Präparates niemals geeignet, da bei ihnen eine rein diätetische Einstellung nicht möglich ist und damit eine der wichtigsten Voraussetzungen für die exakte Vorbeobachtung wegfällt.

Die sehr häufigen Versuche, Insulin ganz oder teilweise allmählich durch ein anderes Mittel zu ersetzen und daraus weitgehende Folgerungen zu ziehen, sind für die einwandfreie therapeutische Prüfung nicht geeignet, da jede gleichzeitige Insulinmedikation die Wir-

kung eines Präparates verwischt und unklar gestaltet und damit auch das Resultat in Frage stellt.

Prüft man nun die vorliegenden therapeutischen Arbeiten über Diabetes mellitus auf all diese Voraussetzungen hin, so ergibt sich ein geradezu beschämendes Resultat. Nur wenige der besprochenen Arbeiten halten einer methodischen Kritik stand.

Verschiedene Insulinapplikationsarten.

Laqueur-Grevenstuk (15) wiesen in Tierversuchen nach, daß die Luftwege zur Insulinresorption fähig sind. Bei Kaninchen wurde nach intratrachealer (operativer) Insulinzufuhr Blutzuckersenkung beobachtet, die nicht ganz so stark war wie bei subkutaner Insulinanwendung. — Verff. stellen klinische Versuche in Aussicht, so daß sich eine Kritik dieser Mitteilung erübrigt.

Heubner-de Jongh-Laqueur (16) teilen ihre Erfolge durch Insulininhalation mit. Durch Inhalation vernebelten Insulins (Trockeninsulin + Trikresol + Glyzerin) ist es möglich, wirksame und einigermaßen dosierbare Mengen zuzuführen. Bedenklich ist allerdings die Tatsache, daß eine 30-fache Materialmenge gegenüber der subkutanen Dosierung nötig ist.

Die Angaben über drei Beispielfälle sind so spärlich und lückenhaft (einmal ist nicht ersichtlich, ob es sich überhaupt um einen Diabetiker handelt!), daß weder die Wirksamkeit der Inhalationsmethode noch die Möglichkeit einer ungefähren Dosierbarkeit bewiesen sind. Die Arbeit ist deshalb negativ zu bewerten.

Robitschek (17) erörtert an Hand eines Diabetes-Falles die Wirkung der Insulin-Inhalation. Bei hoher Dosierung wurde eine Beeinflussung des Blut- und Harnzuckers beobachtet, die jedoch bedeutend unter der subkutanen Insulinwirkung lag. Verf. betont einerseits wegen der hohen Dosierungsnotwendigkeit das Unökonomische der Methode und ferner die Unmöglichkeit einer genauen Dosierung.

Die Mitteilung enthält zu summarische Angaben und zu wenig objektive Kriterien, um als positiver Beitrag zu diesem Problem angesehen werden zu können.

Gänsslen (18) hält die Insulininhalation, über den ganzen Tag verteilt, für physiologischer als die stoßweise Wirkung der Injektionstherapie. Mit Hilfe von fünf Nüchternversuchen wird die Beeinflussung des Blutzuckers durch vernebeltes Insulin, (dem Phenol als Konservierungsmittel zugesetzt wurde), erörtert. Bei einem leichten, arteriosklerotischen Diabetiker wurden durch die Inhalationstherapie deutliche Blutzuckersenkung und Aglykosurie erreicht, ohne auftretende Nebenerscheinungen.

Da über diesen einen Fall ganz allgemein — ohne faßbare Kriterien — berichtet wird, dient er nicht als bewertbarer Beweis. Die Tatsache, daß die Blutzuckernüchternversuche ohne vorherige (medikamentlose) Kontrolle durchgeführt und als beweiskräftig hingestellt wurden, bedeutet einen schweren, methodischen Fehler und macht die Ergebnisse vollkommen wertlos.

Palm (19) stellte Versuche über die Wirksamkeit inhalierten Insulins an. „Bei der Zerstäubung zwecks Inhalation wird Insulin in wässriger Lösung in erheblichem Umfang, wenn auch nicht vollständig zerstört. Daher erklärt sich die Notwendigkeit verschwenderischen Überflusses, wenn wirksame Dosen einverleibt werden sollen. Die Inhalation von Insulin hat keine Aussicht, eine brauchbare Methode zu werden".

Die genauen experimentellen Untersuchungen verleihen der Schlußfolgerung des Verf. Beweiskraft.

Einschränkend ist jedoch zu sagen, daß ausschließlich Gesunde als Versuchspersonen verwandt wurden. Die Ausdehnung des Ergebnisses auch auf Diabetiker geht demnach zu weit. Endgültige Resultate können nur durch klinische Untersuchungen erzielt werden.

In einer ersten Mitteilung berichten Wassermeyer-Schäfer (20) ganz allgemein über ihre Versuche, Insulin als Schnupfpulver zur Wirkung zu bringen. Während bei Nüchternversuchen an Gesunden nach subkutaner Insulininjektion leicht hypoglykämische Erscheinungen auftreten, wurde dies nach endonasaler Applikation trotz stärkeren Blutzuckerabfalls nicht beobachtet. Von Untersuchungen an 11 Diabetikern wird ein Nüchternversuch als Beispiel für die Senkung der Hyperglykämie angeführt. Verff. betonen, daß über die genaue Dosierbarkeit bei endonasaler Insulinanwendung noch

nichts Näheres gesagt werden kann, und stellen eine ausführliche klinische Mitteilung in Aussicht.

Es erübrigt sich damit die Feststellung, daß die vorliegende Arbeit noch keinen klinischen Wert hat.

Wassermeyer-Schäfer (21) beschäftigten sich mit der endonasalen Applikationsmöglichkeit des Insulins, wobei die hohe resorptive Kraft des Trachealflimmerepithels ausgenutzt wird. Verff. ließen Gesunde und Diabetiker Trockeninsulin mit Natriumboratzusatz schnupfen und erzielten im Nüchternversuch deutliche Senkung des Blutzuckers. Der Versuch, mehr als 20 Insulineinheiten endonasal zur Wirkungsentfaltung zu bringen, mißlang jedoch.

An Hand einer Tabelle wird ein leichter Diabetesfall demonstriert, bei dem durch abwechselnd längere subkutane und endonasale Insulinperioden eine befriedigende Stoffwechsellage zu erreichen war.

Bei zugegebener begrenzter Wirkung kommen Verff. zu dem Ergebnis, daß die endonasale Insulinapplikation vielleicht bei leichten Fällen als hormonale Nachhilfe zur Beköstigungsaufbesserung in Frage kommt.

Neben sehr wenigen Blutzuckerwerten (Durchschnittszahlen) beeinträchtigt die uneinheitliche Insulindosierung die Beweiskraft des beschriebenen Falles. Da die Glykosurie lediglich mit + oder — angegeben wurde, ist eine genaue Übersicht nicht möglich. Auch die Länge der Schnupf-Perioden (bis zu 10 Tagen) hilft über diese Mängel nicht hinweg. Die Arbeit besitzt keinen praktischen Wert, zumal Verff. bei ihrer Schlußfolgerung selbst große Einschränkungen machen.

Horwitz (22) berichtet über seine Erfahrungen mit endonasaler Insulinapplikation. Da er bei Nüchternblutzuckerversuchen an Gesunden feststellte, daß kein grundsätzlicher Unterschied zwischen der Schnupf- und Spray-Behandlung besteht, wurde Diabetikern Insulin vermittels Spray verabreicht. Von 7 Blutzucker-Nüchternversuchen bei Diabetikern beobachtete Verf. zweimal die gleiche, dreimal schwächere und zweimal keine Wirkung gegenüber der subkutanen Insulininjektion.

Von den mit Spray-Therapie behandelten Diabetikern werden 3 mittelschwere Fälle tabellarisch mitgeteilt, bei denen Harn- und

Blutzuckersenkung sowie Schwinden von geringer Acetonurie zu beobachten war. Zwei dieser Fälle zeigten nach Absetzen der endonasalen Insulinbehandlung eine Toleranzverbesserung.

Im ganzen versagte die endonasale Applikation ohne ersichtliche Gründe bei 1/3 der gesamten Fälle. Schwere Fälle sind für die endonasale Behandlung nicht geeignet, da größere Insulindosen endonasal nicht stärker wirken als kleinere (10—15 E). Verf. empfiehlt den Versuch dieser Therapie bei solchen Fällen, „bei denen mit einer konstanten und optimalen Kosteinstellung die Toleranzgrenze nicht erreicht wird und eventuelles Vorhandensein von Ketonkörpern eine langzeitige Zuführung kleinster Insulindosen erfordert".

Da Verf. die Kriterien der therapeutischen Prüfung ausreichend beachtet hat (genügende Vor- und Nachbeobachtung bei ausgedehnter therapeutischer Periode) liefert die Arbeit einen positiven Beitrag zum endonasalen Insulinproblem.

Bei rektaler Insulinapplikation (als Klysma oder in Gelatinekapseln) beobachtete Deusch (23) bis zu 46% Senkung des Nüchternblutzuckers. Dem Insulin waren „Substanzen" zugesetzt, die hemmend auf die Tätigkeit der Darmfermente (z. B. Trypsin) wirkten. Verf. hält deshalb eine vollkommene Ablehnung dieser Insulindarreichung nicht für gerechtfertigt.

Lediglich zwei Blutzuckernüchternversuche stehen als beweisende Unterlagen zur Verfügung. Selbst dieses spärliche Material ist jedoch wertlos, da keine Kontroll-Leerversuche durchgeführt wurden. Die hemmend wirkenden „Substanzen" sind nicht näher beschrieben.

Für die klinische Beurteilung ist die Arbeit ohne Wert.

Um die zerstörende Wirkung der Verdauungsfermente in Magen und Darm auszuschalten, haben Mendel-Wittgenstein-Wolffenstein (24) die „perlinguale" Applikation von Insulin versucht, d. h. Insulin, in größeren Dosen als Trockensubstanz verabreicht, mußte bereits in der Mundhöhle resorbiert werden. Neben Versuchen mit Kaninchen und Gesunden wird bei zwei Diabetikern die Wirkung auf Blut- und Harnzucker demonstriert; die beigefügten Kurven lassen eine deutliche Beeinflussung erkennen. Von einer „längere Zeit in Anspruch nehmenden Toleranzeinstellung" wurde ab-

gesehen. Lediglich ein Kontroll-Leerversuch am Tage vor der perlingualen Insulinverabreichung diente als vergleichende Unterlage.

Durch diese Versuchsanordnung ist das Ergebnis der ganzen Arbeit in Frage gestellt und wertlos, da gerade in Gestalt der Vorperiode ein wichtiges objektives Kriterium fehlt.

In einer zweiten Veröffentlichung berichten Mendel-Wittgenstein-Wolffenstein (25) über erfolgreiche Versuche mit „Insulingualtabletten", die inzwischen für die perlinguale Insulintherapie fabrikmäßig hergestellt wurden. Bei dreifacher Dosierung wurde die gleiche Wirkung erzielt wie mit einfachen subkutanen Insulininjektionen. Die ausschließlich perlinguale Behandlung ist jedoch nur bei den Fällen möglich, die etwa 3mal 10 E subkutan benötigen, da der Ersatz einer höheren Insulindosis nicht durchführbar ist.

Das „Bilanzbild" eines Diabetikers in Form einer graphischen Darstellung dient als einzige beweisende Unterlage für die mitgeteilten Ergebnisse.

Abgesehen davon, daß dieses „Bilanzbild" überhaupt nicht verständlich ist (vielleicht wegen mangelhafter Beschriftung), enthält die Arbeit rein summarische Angaben ohne ersichtliche Methodik, so daß sie keinen praktischen Wert besitzt.

Böttner-Schuntermann (26) untersuchten vergleichend die perlinguale und rektale Insulinwirkung. Nach rektaler Applikation (nach vorheriger gründlicher Darmreinigung: Insulin + Mucilago gummi arabici als Klysma) stellten sie eine stärkere Senkung des Nüchternblutzuckers als bei perlingualer Verabreichung fest. In einem Blutzuckernüchternversuch ergab die Gegenüberstellung subkutaner, perlingualer und rektaler Insulinwirkung ein Verhältnis von 1:0,72: 1,8. Bei einem Diabetiker, der nach kurzer Vorbeobachtung mit subkutanen Insulin bei zunächst gleicher Dosierung rektal weiterbehandelt wurde, konnte trotz Reduzierung der Insulindosen während der rektalen Behandlungszeit die Stoffwechsellage aufrecht erhalten werden.

Vom kritischen Standpunkt aus ist die sehr kurze Vorbeobachtung zu bemängeln, durch die eine genaue Einstellung nicht gewährleistet wird. Gerade die gleichbleibende Stoffwechselbilanz nach Re-

duzierung der rektalen Insulindosen läßt den Verdacht aufkommen, daß es sich um eine Folge der Einstellung handelt.

In einem Fall, bei dem nach intravenöser und subkutaner Insulintherapie gerade das Koma beseitigt war, wurde durch direkt anschließende rektale Weiterbehandlung Blutzuckersenkung und Acidoseschwund erzielt.

Kritisch erscheint auch hierbei der Erfolg fraglich, da nach Abklingen des Komas ohnehin die Tendenz zur Blutzucker- und Acidosesenkung besteht.

Bei einem weiteren perlingual behandelten Diabetiker stellt derselbe methodische Fehler wie bei dem ersten Fall (zu kurze Vorbeobachtung!) das positive Ergebnis in Frage.

Die Arbeit liefert wegen dieser Mängel keinen Beitrag von Wert, zumal Verff. mit dieser Mitteilung noch keinen „unbegründeten Enthusiasmus" entfesseln oder das Problem als gelöst betrachten wollen.

Lasch-Brügel (27) stellten Untersuchungen über die Möglichkeit einer oralen Insulin-Verabreichung an. Durch Beigabe von 10 mg Saponinum purum albissimum Merck konnte Insulin in physiologischer Na-Cl-Lösung vor der fermentativen Inaktivierung durch Pepsin und Trypsin geschützt werden und seine physiologische Wirksamkeit entfalten.

Verff. kommen auf Grund sehr eingehender Blutzucker-Nüchternversuche zu diesem Ergebnis.

Da die Beobachtungen lediglich bei Tieren und gesunden Versuchspersonen gemacht wurden, hat diese Mitteilung keinen klinischen Wert.

In einer zweiten Mitteilung berichtet Lasch (28) über die klinische Verwendbarkeit der oralen Insulinapplikation unter der Schutzwirkung von Saponin. Es wurde festgestellt, daß sich diese Insulinverabreichung nur bei solchen Patienten als wirksam erweist, die völlig nüchtern sind (mindestens 12 Stunden!), daß jedoch nach geringster Nahrungsaufnahme das Insulin nicht mehr vor der zerstörenden fermentativen Einwirkung bewahrt bleibt. Eine Steigerung der Saponindosis war wegen der Intoxikationsgefahr nicht möglich.

Verf. hält deshalb diese orale Insulintherapie nicht für praktisch verwertbar.

An Hand von Tabellen wird in ausgedehnten Nüchternversuchen bei vier mittelschweren bis schweren Diabetikern die Beeinflussung des Blutzuckers durch Saponin-Insulin demonstriert.

Bei drei dieser Fälle waren Komplikationen in Form von Lungentuberkulose, Hilusdrüsentuberkulose und inkomplettem Verschlußikterus vorhanden.

Vom kritischen Standpunkt aus erscheint es nicht angeraten, von vornherein komplizierte Fälle zur Prüfung einer neuartigen Therapie heranzuziehen, gleichgültig, ob diese einen praktischen Wert verspricht oder nicht.

Da sich eine eigentliche klinische Behandlung mit dieser Therapie nicht durchführen ließ, erübrigt sich die weitere Beurteilung der vorliegenden Arbeit.

Durch sehr optimistische Mitteilungen und Versuche von Mukherjee (29) angeregt, prüfte Sulzbacher (30) mit dem Niederschlag, der durch Behandlung des gewöhnlichen Insulins mit Phosphorwolframsäure gewonnen wird, bei sechs Diabetikern die Wirkung auf den Nüchternblutzucker. Selbst bei hoher Dosierung konnte keine Beeinflussung des Blutzuckers beobachtet werden, geschweige denn hypoglykämische Erscheinungen. Verf. lehnt deshalb diese Methode peroraler Insulinverabreichung ab und verzichtete wegen der Blutzuckermißerfolge auf Harnzuckeruntersuchungen.

Die Arbeit trägt vorwiegend polemischen Charakter und ist wegen der unzureichenden positiven Angaben nicht zu verwerten.

Wilkoewitz-Lenuweit (31) prüften die perkutane Wirksamkeit des Insulins, dem als Resorptionsvermittler Triäthanolamin im Verhältnis 1 : 1 zugesetzt war. Bei 20 Diabetikern fanden sie in Einzelversuchen eine deutliche Senkung des Nüchternblutzuckers, die erheblich über der physiologischen Tagesschwankung und der Wirkung reinen perkutanen Insulins lag „Einer mittleren Senkung von 44% nach Injektion von 10 E Insulin entsprach ein Blutzuckerabfall von durchschnittlich 27—30% nach perkutaner Applikation von 30 E Insulin-Triäthanolamin".

Wegen der noch unwirtschaftlich hohen Insulindosierung ist die perkutane Behandlung für schwere Diabetiker nicht geeignet, hingegen bei leichten und mittelschweren Fällen anzuraten, bei denen die Injektionen auf Schwierigkeiten stoßen.

Vom kritischen Standpunkt aus ist es nicht zulässig, lediglich aus einzelnen Blutzuckerversuchen auf eine allgemeine klinische Anwendbarkeit zu schließen. Außerdem weisen die aus drei Tabellen ersichtlichen (sehr wenigen) Kontrollversuche beträchtliche Schwankungen auf, so daß sie dem Ergebnis keine ausreichende Beweiskraft verleihen.

Angeregt durch experimentelle Untersuchungen von Hermann-Kassowitz (32) hat Přibram (33) die klinische Verwendbarkeit der Insulinsalbe „Ilocutan" geprüft. Die percutane Insulinwirkung prägt sich in zweierlei Richtung aus: einerseits eine „vertikale", unmittelbar einsetzende, und ferner eine „horizontale", protrahierte Beeinflussung des Zuckerhaushaltes. Schwere Fälle sind für die perkutane Insulinbehandlung nicht geeignet; Fälle mit Acetonurie müssen vor Einsetzen der perkutanen Insulinapplikation acetonfrei gemacht werden.

Einzelberichte über 12 Diabetiker demonstrieren das Absinken von Harn- und Blutzucker nach Insulininunktion. In einem Fall heilte eine lange bestehende Hautaffektion unter der Behandlung prompt ab.

Da bei allen Fällen Angaben über eine ausreichende Einstellung und Vorbeobachtung fehlen, ist das Gesamtergebnis sehr in Frage gestellt. Die wenigen mitgeteilten Werte bestehen aus Durchschnittszahlen ohne Streuung und gestalten die (teilweise beträchtlich ausgedehnten) therapeutischen Perioden unklar und unübersichtlich. Eine Beweisfähigkeit kommt der Arbeit bei diesen Mängeln nicht zu.

Maier-Weinertsgrün (34) erprobte die Insulinsalbe Ilocutan zunächst in Nüchternversuchen bei Diabetikern, wobei sich der Blutzuckerabfall durchaus innerhalb der Grenzen bewegte, die der Senkung beim hungernden Diabetiker entsprechen.

Die klinische Prüfung ergab bei einem Diabetiker nach viertägiger perkutaner Applikation von 450 klinischen Insulineinheiten keine Änderung des Harn- und Blutzuckerspiegels.

Auch sechs leichte bis mittelschwere, acetonfreie Fälle, die auf Insulin subkutan prompt reagierten, zeigten nach durchschnittlich 15-tägiger Applikation von Ilocutan keine sichere Beeinflussung von Glykosurie und Hyperglykämie.

Selbst nach Inunktion von 900 klin. Insulineinheiten konnten bei einem Patienten keine hypoglykämischen Erscheinungen beobachtet werden. Den Einwand, eine zu kurze Behandlungszeit durchgeführt zu haben, lehnt Verf. unter Berufung auf die von Přibram angegebenen Fälle ab. Aus zwei Tabellen ist eine einwandfreie Untersuchungsmethodik zu erkennen, so daß das Ergebnis als beweisend anzusehen ist.

Synthalin.

Frank-Nothmann-Wagner (35) teilen zunächst das Ergebnis von Experimenten mit, die bei Tieren mit Guanidinderivaten durchgeführt wurden.

Anschließend wird von 70 mit Synthalin behandelten Diabetesfällen berichtet, bei denen sich generell das Synthalin als wirksam erwiesen hat. Näher beschrieben sind 6 Fälle, teilweise mit Hilfe von Kurven. In einem Fall, der mit Insulin und Diät eingestellt war, schwanden nach Synthalin Harnzucker und Aceton. „Gleichzeitig erhöht sich das Körpergwicht im Verlauf von 48 Stunden von 45,6 kg auf 49 kg und es treten Oedeme auf".

Ob die Oedeme wieder zurückgingen, ist im Text nicht erwähnt. Es wird lediglich von einer Gewichtszunahme unter Synthalin gesprochen. Kritisch ist dies als schwerster Fehler zu bewerten. Es erscheint nämlich nach den Angaben so gut wie sicher, daß es sich lediglich um eine Wasserretention und nicht um eine Gewichtszunahme im eigentlichen Sinne handelt.

Im übrigen ist im Begleittext nicht erwähnt, daß (laut Kurve) nach anfänglichem Absinken des Harnzuckers während der Synthalin-Periode wieder ein enormer Anstieg auftrat. Die Textangaben mit ihren Folgerungen sind demnach irreführend.

In einem weiteren Fall wird kurvenmäßig die günstige Synthalinwirkung auf Hyperglykämie, Glykosurie und Acetonurie dargelegt. Bei einem Fall gelang der erfolgreiche Übergang von Insulin auf Synthalin. Als Beweis dient lediglich die Harnzuckerkurve.

Drei insulinrefraktäre Fälle sprachen auf Synthalin prompt an, was wiederum allein durch Harnzuckerwerte belegt ist. Im übrigen wird allgemein erwähnt, daß chirurgische Komplikationen (u. a. diabet. Gangrän, Sehnenscheidenphlegmone) unter Synthalin eine gute Heilungstendenz zeigten.

Bei den näher bezeichneten Fällen wird sowohl Vor- wie Nachbeobachtung vermißt bei zu kurzer therapeutischer Periode. Zudem sind die Angaben unzureichend (nur Harnzuckerwerte!).

Die Arbeit weist erhebliche methodische Fehler auf, die um so schwerer zu bewerten sind, als es sich um die 1. Veröffentlichung über Synthalinwirkung handelt.

Frank-Nothmann-Wagner (36) beschreiben 4 Diabetesfälle mit deutlicher Harnzuckersenkung unter Synthalin. In einem Fall war Blutzucker und Acidosesenkung zu beobachten. Zwei von diesen Fällen wurden erfolgreich von Insulin auf Synthalin umgestellt.

Langsam sich entwickelnde Schädigungen bei kontinuierlichem Gebrauch des Synthalins (bis zu 7 Monaten) konnten nicht beobachtet werden.

Die mangelhafte Vorbeobachtung in allen Fällen stellt den therapeutischen Erfolg sehr in Frage. Ebenso wurde eine klinische Nachbeobachtung nicht berücksichtigt; allgemeine Angaben über ambulante Weiterbehandlung vermögen diesen Mangel nicht auszugleichen.

Im zweiten Teil der Arbeit werden 5 Fälle mit chirurgischen Komplikationen beschrieben, die unter Synthalin gute Heilungstendenz zeigten.

Bei zwei Fällen von Diabetes gravissimus wurde Insulin durch Synthalin wesentlich eingeschränkt. Nähere Angaben über Art und Verlauf dieser Krankheitsbilder fehlen, so daß keine therapeutischen Schlüsse daraus zu ziehen sind. Die Arbeit ist nicht beweisend.

Jansen-Baur (37) berichten an Hand von Kurven über 8 mit Synthalin behandelte Diabetesfälle. 3 Fälle erwiesen sich als glatte Versager; bei den übrigen war wohl eine Harnzuckersenkung festzustellen, jedoch — im Gegensatz zur Insulintherapie — keine Entzuckerung für längere Zeit. Eine Beeinflussung von Blutzucker und Acidose war kaum nachweisbar.

Der Versuch, bei einem dieser Fälle Insulin durch Synthalin zu ersetzen bzw. einzuschränken, ergab eine erhebliche Toleranzverschlechterung, so daß höhere Insulindosen nötig wurden als vorher. Bei allen Fällen traten Nebenwirkungen auf (keine näheren Angaben), die zur Verweigerung bzw. Absetzung des Synthalins führten.

Wenn auch durch eine uneinheitliche Therapie (wechselnde KH-Zufuhr und Synthalin-Dosierung) der Gesamtüberblick erschwert ist, geben die mitgeteilten Kurven einen guten Aufschluß über das Verhalten der Glykosurie, wobei auch die therapeutischen Kriterien hinreichend berücksichtigt sind. Die negative Beeinflussung des Blutzuckers und der Acidose sind nicht eindeutig bewiesen, da zu wenige Bestimmungen durchgeführt wurden.

Adler (38) berichtet über die Nebenwirkungen des Synthalins und ihre Beseitigung. Bei „manchen" Fällen wird neben Magen- und Darmerscheinungen eine toxische Wirkung auf die Leber als wahrscheinlich angenommen. Bei zwei Fällen wurde im Verlauf der Synthalin-Behandlung Icterus beobachtet.

15 Fälle, bei denen unter Synthalin zunächst Magen- und Darmerscheinungen bestanden, konnten mit Hilfe des stark galletreibenden Decholin ohne weitere Beschwerden mit Synthalin weiterbehandelt werden. Über die Möglichkeit, diese kombinierte Synthalin-Decholin-Therapie über längere Zeit fortzusetzen, konnte Verf. wegen der Kürze seiner bisherigen Beobachtungen nichts aussagen.

Da in der vorliegenden Mitteilung der Diabetes selbst überhaupt nicht berücksichtigt ist, spielt sie auch bei der Beurteilung des Synthalin-Problems keine wesentliche Rolle.

Morawitz (39) beobachtete bei Synthalintherapie antiglykosurische und auch ausgesprochen antiketogene Wirkung, während er die Einwirkung auf den Blutzucker als schwankend bezeichnet. Generell lehnt Verf. die Synthalin-Therapie bei schweren Diabetesfällen nicht ab. Eine deutliche Hebung der KH-Toleranz wurde nach Synthalin nicht festgestellt. Bei fast allen Fällen traten dyspeptische Nebenerscheinungen auf, die sich teilweise durch Decholin beheben ließen.

Es werden zunächst 3 Fälle mit sicherer Harnzucker- und Azidosesenkung bei zweimaliger Blutzuckersenkung beschrieben. Obwohl es im Text angegeben ist, lassen die kurvenmäßig erfaßten Werte der Vorbeobachtung eine einheitliche Einstellung vermissen. Eine sehr unkonstante Diät erschwert auch die Übersicht der therapeutischen Periode. Das Ergebnis eines Falles, bei dem während der Synthalinpause sofort sehr hohe Harnzuckerwerte auftraten und dies als Folge der fehlenden Synthalinwirkung ausgewertet wird, ist als Trugschluß aufzufassen, da zum gleichen Zeitpunkt auch höhere Kohlehydratmengen verabreicht wurden.

Im weiteren wird über drei Fälle ohne nähere Angaben über den eigentlichen Krankheitsverlauf berichtet, bei denen Synthalin unter Decholin ohne Dyspepsien vertragen wurde. Ein Fall bekam unter Synthalin hypoglykämische Erscheinungen und anschließend eine Leberschädigung, so daß Synthalin abgesetzt werden mußte. Es fehlen jedoch nähere Angaben.

Bei einem schweren Fall erwies sich Synthalin erfolglos, bei einem anderen wurde Insulin durch Synthalin wirkungsvoll ersetzt.

Fehlende einheitliche Einstellung und Vorbeobachtung machen dieses Ergebnis unsicher. Abschließend werden ein insulinvorbehandelter Bronce-Diabetes mit schwerster Dyspepsie nach Synthalingebrauch erwähnt, zudem ohne nähere Angaben ein älterer Diabetiker mit Schwinden der Glykosurie und Ketonurie sowie Senkung des Blutzuckers.

Wegen der methodischen Mängel trägt die Arbeit nicht zur Klärung des Synthalin-Problems bei.

Mosler-Feuereisen (40) äußern sich zur Indikation und Technik der ambulanten Synthalinbehandlung. Bei 5 leichteren und 2 schwereren Diabetesfällen beobachteten sie bei ambulanter Behandlung Harnzuckersenkung. 3 Fälle mit chirurgischen Komplikationen zeigten gute Heilungstendenz. Schwere chronische Acidosen wurden durch Synthalin nicht beeinflußt.

Bei 20% des gesamten Untersuchungsmaterials waren die Nebenwirkungen (keine näheren Erläuterungen!) des Synthalins so belästigend, daß eine weitere Aufnahme verweigert wurde. Bei den übrigen Fällen keine Nebenerscheinungen. Abgesehen von fehlenden

Blutzuckerbestimmungen wurden Vor- und Nachbeobachtungszeit bei allen Fällen nicht ausreichend berücksichtigt, so daß Bilanz-Besserung allein als Folge der diätetischen Einstellung (besonders bei den leichteren Fällen) nicht auszuschließen ist.

Beweiskraft hat die Arbeit deshalb nicht.

Abraham (41) führt 6 tuberkulöse Diabetesfälle an, die neben Insulin auch mit Synthalin behandelt wurden. Nach wenigen Tagen mußte jedoch in allen Fällen wegen auftretender Dyspepsien das Synthalin abgesetzt werden. In 3 Fällen ermöglichte Calcium carbonicum die erneute Synthalin-Verabreichung.

Die Arbeit enthält keinerlei detaillierte Angaben über die Synthalinwirkung auf den Diabetes, so daß sie keine therapeutische Bedeutung hat.

Nissel-Wiesen (42) haben Synthalin bei 3 Diabetesfällen mit chirurgischen Komplikationen geprüft. In einem insulinresistenten Fall trat sichere, bei den übrigen wahrscheinliche Harnzuckersenkung ein. In 2 Fällen Blutzuckersenkung, jedoch kein merklicher Einfluß auf die Acidose. Bei zwei Fällen stellten sich dyspeptische Erscheinungen ein. Die Verff. glauben, eine gute Wundheilungstendenz unter Synthalin annehmen zu können.

Das Ergebnis der Arbeit ist nicht beweisend, da bei keinem Fall eine reine Synthalintherapie durchgeführt wurde, wie nach der Zusammenfassung anzunehmen ist. In allen Fällen wurde teils wechselnd, teils gemeinsam Synthalin und Insulin verabreicht, so daß eine einwandfreie Beurteilung der Synthalinwirkung nicht möglich ist. Da in allen Fällen zudem sofort chirurgische Maßnahmen notwendig waren, mußte eine Vorbeobachtung zwangsläufig wegfallen. Die sehr sprunghafte und wechselnde Dosierung während der therapeutischen Periode macht das Ergebnis noch unsicherer. Der Schluß, daß unter Synthalin eine gute Wundheilungstendenz vorhanden sei, ist deshalb nicht eindeutig begründet.

v. Falkenhausen (43) gibt einen Bericht über ambulante Synthalintherapie. Bei 15 Diabetikern (vorwiegend ältere, adipöse Arteriosklerotiker) wurde unter ambulanter Synthalin-Verabreichung die Harnzuckerausscheidung durchweg beseitigt.

Blutzucker- und Acidose-Beeinflussung sind nicht erwähnt. Da auch die übrigen Mitteilungen ganz allgemein — ohne genaue Daten und Wertangaben — gehalten sind, ist die Arbeit wertlos.

Priesel-Wagner (44) versuchten, bei 9 schweren kindlichen Diabetesfällen, die alle mit Insulin eingestellt und behandelt waren, Insulin teilweise durch Synthalin zu ersetzen. Es gelang jedoch in keinem Fall, da bei Synthalin sofort Glykosurie einsetzte und andererseits durchweg toxische Nebenerscheinungen auftraten. Die Verff. kommen zu dem Schluß, daß die Synthalin-Behandlung für den kindlichen Diabetes nicht geeignet ist, gleichgültig, ob es sich um eine schwere oder leichte Form handelt, da „die für Erwachsene als wirksam angegebenen Dosen im Kindesalter stets toxisch wirken, in kleinen Dosen aber unwirksam sind."

Die beigefügten Tabellen und Kurven zeigen eine einheitliche und methodische Linie der therapeutischen Prüfung, so daß die Unwirksamkeit des Synthalin auf die Glykosurie ohne weiteres ersichtlich ist. Geschmälert wird dieser Eindruck dadurch, daß der Blutzucker kaum, die Acidose gar nicht berücksichtigt sind.

Außerdem läßt die Tatsache, daß nur über die Mißerfolge bei schweren Fällen berichtet wurde, die weit darüber hinausgehenden Schlußfolgerungen der Verff. zu gewagt erscheinen.

Jakobi-Brüll (45) teilen das Ergebnis von 45 mit Synthalin behandelten leichten, mittelschweren und schweren Diabetesfällen mit. Bei ⅔ fanden sie eine befriedigende, teilweise ausgesprochen gute antiglykosurische und auch antiketogene Wirkung. Die Einwirkung auf die Hyperglykämie war in der Minderzahl eine vollständige; in den meisten Fällen sank der Blutzucker auf Werte, die etwa dem Schwellenwert der Glykosurie entsprachen. In vereinzelten schweren Fällen wurde unter Synthalin ein Ansteigen des Blutzuckers beobachtet. Bei ⅓ der Fälle zeigte sich Synthalin wegen auftretender Dyspepsein als Versager. Zur Bekämpfung der Magenerscheinungen erwies sich Cholaktol als günstig.

Im Rahmen ganz allgemeiner Erörterungen wird über die Untersuchungsergebnisse berichtet. Lediglich drei Fälle sind näher ausgeführt (1 erfolgreiche und 1 erfolglose Umstellung von Insulin auf Synthalin, sowie die erfolgreiche Synthalinbehandlung eines diabeti-

schen Kindes), wobei die fehlende Nachbeobachtung die therapeutischen Folgerungen beeinträchtigt. Das vorliegende Material weist auch die Acidosesenkung nicht eindeutig nach.

Im ganzen ist die Arbeit zu summarisch gehalten und enthält zu wenig konkrete Angaben, um beweisfähig zu sein.

Adam (46) ersetzte bei 8 schweren Diabetikern Insulin durch Synthalin und erzielte in 5 Fällen Harnentzuckerung sowie Behebung der Acidose; in zwei Fällen gelang eine wesentliche Verminderung der Zuckerausscheidung sowie gleichfalls Beseitigung der Ketonurie. Nur ein Fall, der auch insulinresistent war, erwies sich als Versager. Allgemein will Verf. eine günstige Beeinflussung der Stoffwechsellage beobachtet haben. Nebenerscheinungen wurden durch kleinere Einzeldosen des Synthalin eingeschränkt. Die kritische Auswertung der vorliegenden Mitteilung läßt eine Vorbeobachtung sowie detaillierte Angaben über die therapeutische Periode in allen Fällen vermissen, wobei der klare Überblick durch chirurgische Komplikationen in drei Fällen noch mehr erschwert wird. Die Untersuchungsergebnisse sind deshalb nicht verwertbar.

In einer ersten Veröffentlichung berichtet Thill (47) über 16 poliklinisch mit Synthalin behandelte Diabetesfälle, bei deren Hälfte er eine deutliche Einwirkung auf den Nüchternblutzucker und die Harnzuckerausscheidung beobachtete. Einen Einfluß auf die Acidose konnte Verf. nicht feststellen. Bei 2 der mitgeteilten Fälle gelang es, kleine Insulindosen (15—20 E) durch Synthalin zu ersetzen. Bei zwei weiteren Versuchen mußte die Kur wegen toxischer Nebenerscheinungen abgebrochen werden. Im ganzen traten bei 50% der Fälle Nebenerscheinungen auf (teils sehr schwere Magen und Darmstörungen), so daß das Synthalin abgesetzt bzw. verweigert wurde. Alle beschriebenen Fälle (3 an Hand von Kurven näher ausgeführt) lassen eine Vorbeobachtung vermissen, so daß die Erfolge der therapeutischen Periode sehr in Frage gestellt sind. Da auch die KH-Zufuhr während der Synthalin-Therapie nicht einheitlich war, wird das Gesamtbild dadurch noch unklarer. Zudem stellen die Fälle, bei denen Synthalin wegen toxischer Nebenerscheinungen abgesetzt werden mußte, die Verf. jedoch bei seiner Zusammenfassung im posi-

tiven Sinne mitverwendet hat, überhaupt keinen Beweis für die erfolgreiche Diabetesbeeinflussung des Synthalin dar.

In seiner 2. Mitteilung beschreibt Thill (48) 22 mit Synthalin behandelte Diabetesfälle, die er in 8 Versager, 11 Scheinerfolge und 3 Besserungen (davon zwei fragliche wegen Wegbleibens der Patienten) unterteilt. Die Scheinerfolge werden damit begründet, daß nach Absetzen des Synthalin allein als Folge strenger Diät über Wochen hinaus Zuckerfreiheit herrschte, ohne daß etwa eine Toleranzsteigerung anzunehmen war.

In mittelschweren bis schweren Fällen gelang es nicht, Insulin ganz oder teilweise durch Synthalin zu ersetzen. Es trat im Gegenteil eine Verschlechterung der Stoffwechsellage ein.

In einem Fall wurden chirurgische Komplikationen durch Synthalin nicht beeinflußt.

In 50% der Fälle war die Synthalin-Verträglichkeit schlecht (Appetitlosigkeit, Übelkeit, Darmstörungen).

Gegenüber der 1. Veröffentlichung stellt diese 2. Mitteilung eine erhebliche Einschränkung dar. Methodisch weist sie allerdings dieselben Mängel auf. Wenn Verf. z. B. eine genügende Vorbeobachtungs- und Einstellungszeit eingehalten hätte, konnten die angeführten „Scheinerfolge" überhaupt nicht eintreten.

Vom kritischen Standpunkt aus besitzen beide Arbeiten keine genügende Beweiskraft.

Graßheim-Petow (49) berichten über poliklinische Erfahrungen mit Synthalin. Von 30 behandelten Fällen traten bei 18 Nebenerscheinungen auf. In leichten und mittelschweren Fällen war bei geeigneter Diät Harnzuckerfreiheit zu erreichen. Hingegen wurde eine positive Wirkung auf den Blutzucker nur in einem Fall beobachtet. Der Versuch, einen Fall von Insulin auf Synthalin umzustellen, blieb erfolglos. — Bei schwerem Diabetes wird Synthalin abgelehnt. Ein Einfluß auf irgendwelche Komplikationen (z. B. Vulvovaginitis, Pruritus, Furunkulose usw.) war unter Synthalin nicht festzustellen.

Die diätetische Einstellung und Vorbeobachtung seitens der Untersucher erscheint einwandfrei, wogegen eine Nachbeobachtung außer acht gelassen wurde. Im übrigen sind die Angaben zu allgemein

gehalten (auch 4 Kurven helfen über diesen Mangel nicht hinweg!), um restlos überzeugend wirken zu können.

Nothmann-Wagner (50) erörtern die ambulante Synthalin-Behandlung des Diabetes mellitus. Sie erkennen zwar die Vorteile der klinischen Einstellung an, halten eine solche jedoch bei leichten und mittelschweren Fällen nicht für notwendig. Auf eine Blutzuckerbestimmung könne in diesen Fällen fast stets verzichtet werden, da eine Harnzuckerkontrolle genüge. Bei 3 ausschließlich ambulant behandelten, mittelschweren Fällen wurden Harnzuckersenkung sowie zweimal Acidosesenkung beobachtet (Blutzuckerbestimmungen nicht angegeben).

Die mitgeteilten Krankheitsberichte sind zu großzügig gehalten, um Beweiskraft zu haben. Eine spontane Toleranzsteigerung auf Grund der gleichzeitig erfolgten diätetischen Einstellung ist nicht auszuschließen. Zudem wurden nicht einmal Harnzuckerbestimmungen regelmäßig durchgeführt, ein Versäumnis, das bei den ohnehin fehlenden Blutzuckerwerten die Synthalinerfolge noch zweifelhafter macht.

Bei einem mittelschweren Fall, der zunächst ambulant mit Synthalin, dann, um zuzunehmen, stationär mit Insulin behandelt wurde, konnte keine Harnzuckerfreiheit erzielt werden. Nach Absetzung des Insulins und erneuter Synthalinmedikation war der Harn nach wenigen Tagen zuckerfrei. Da Insulin und Synthalin ohne freies Intervall nacheinander gegeben wurden, ist eine eindeutige Wirkung des Synthalins nicht bewiesen.

3 Fälle, die nach klinischer Einstellung mit Synthalin ambulant weiterbehandelt und -beobachtet wurden, konnten harnzuckerfrei gehalten werden. Darunter war auch ein Fall mit Blutzucker- und Acidose-Senkung. Da sowohl genaue Angaben über die klinische Einstellung wie über ambulante Weiterbehandlung fehlen, ist die Synthalinwirkung nicht sichergestellt.

„Mehrere" sehr schwere Diabetiker, darunter ein Fall mit viermaligem Coma, wurden erfolgreich mit Synthalin oder kombinierter Insulin-Synthalin-Therapie behandelt. Da jegliche genaueren Belege dafür fehlen, sind diese Angaben in keiner Weise zu bewerten. Es erübrigt sich der Hinweis, daß vom Standpunkt der Methodik aus

auch bei ambulanter Synthalinbehandlung auf Vorbeobachtung und Blutzuckerbestimmungen nicht verzichtet werden kann.

Grunke (51) gibt an Hand einer Tabelle über 19 mit Synthalin behandelte Diabetesfälle Aufschluß. Er stellte dabei generell deutliche Harnzuckersenkung sowie im geringeren Maße günstige Beeinflussung von Blutzucker und Acidose neben einer allgemeinen Toleranzsteigerung fest (ausgenommen 2 Fälle). In einer zweiten Tabelle sind 8 Fälle erfaßt, bei denen Insulin ganz oder teilweise durch Synthalin erfolgreich ersetzt wurde. Verf. kommt zu dem Ergebnis, daß durchschnittlich 20—30 E Insulin durch Synthalin zu ersetzen sind. Häufig beobachtete Nebenerscheinungen (Magen- und Darmstörungen) waren in 4 von 8 Fällen mit Decholin erfolgreich zu beseitigen.

Die Tabellen enthalten lediglich Durchschnittszahlen ohne Streuung und keine näheren Angaben über den Verlauf der einzelnen Krankheitsbilder, so daß die Arbeit einer methodischen Kritik nicht standhält. Deshalb sind die Folgerungen auch nicht bewiesen.

Perémy (52) beschreibt einen Fall von Diabetes, bei dem nach kurzer Synthalinbehandlung zunächst Magen- und Darmstörungen, dann in zunehmendem Maße tonische Krämpfe mit Opisthotonus beobachtet wurden. Nach Absetzen des Mittels traten keine ähnlichen Erscheinungen wieder auf.

Da andere Ursachen (z. B. Epilepsie, Hysterie usw.) mit Sicherheit auszuschließen waren, muß diese abnorme Reaktionsform auf Synthalingebrauch als bewiesen angesehen werden. Die Synthalineinwirkung auf den Diabetes selbst ist im übrigen nicht näher ausgeführt.

Rokach (53) erprobte Synthalin bei 14 leichten bis mittelschweren Diabetesfällen, die er zum Teil bis zu 4 Monate beobachten konnte. Nur in zwei Fällen vermochte Synthalin keine Aglykosurie herbeizuführen. Bei zwei Fällen wurde antiketogene Wirkung festgestellt. Besserung der KH-Tolerenz war nach siebenwöchiger Synthalinbehandlung in einem Fall zu erzielen, der vorher nach einjähriger diätetischer Behandlung keine Toleranzsteigerung aufwies. Bei 4 Fällen traten Nebenerscheinungen auf; jedoch nur bei einem Fall mußte Synthalin wegen hartnäckiger Durchfälle abgesetzt werden.

Bei unterernährten Patienten (Beispiel eines tuberkulösen Diabetikers) lehnt Verf. das Synthalin wegen auftretender Appetitlosigkeit ab.

Abgesehen davon, daß der Blutzucker überhaupt nicht berücksichtigt wurde, besteht die Arbeit aus ganz allgemeinen Erörterungen. Es ist nicht ersichtlich, ob Verf. bei seinen therapeutischen Prüfungen methodisch vorging, und deshalb ist eine positive Auswertung der Arbeit nicht möglich.

David (54) beschreibt einen Diabetiker, der im Stadium eines Icterus catarrhalis mit Synthalin behandelt wurde. Dabei beobachtete Verf. Schwinden der Glykosurie, Blutzuckersenkung und Zurückgehen des Icterus. Nach Entlassung aus sechswöchiger stationärer Behandlung nahm der Patient weiter Synthalin, hielt jedoch keine Diät ein, so daß erneute klinische Einstellung nötig war. Dabei versagte Synthalin vollkommen, und Insulinverabreichung wurde nötig. Der Schluß des Verf., „das Synthalin in allen Fällen von Leberschädigung zu meiden, scheint so nach unserer Beobachtung nicht gerechtfertigt" ist nicht zu bewerten, da er nur über einen Fall berichtet.

Der anfänglich günstige Einfluß des Synthalins auf Glykosurie und Blutzucker erscheint — besonders im Hinblick auf das spätere Versagen — zumindest sehr fraglich. Wahrscheinlicher ist, daß mit Abklingen des Icterus eine Besserung der Stoffwechsellage einherging.

Methodologisch ist die vorliegende Arbeit bedeutungslos.

W. Loewenstein (55) beschreibt neun Diabetesfälle, bei denen er nach Synthalin Harnentzuckerung, Blutzuckersenkung und Verminderung bzw. Behebung der Acetonurie beobachtet hat. Sechs Fälle wurden erfolgreich von Insulin auf Synthalin umgestellt. Nur bei einem Patienten traten als Nebenerscheinungen dyspeptische Beschwerden auf.

Da alle Angaben teils zu summarisch, teils ungenau gehalten sind, besitzt die Arbeit keine Beweiskraft. Vor allem ist in allen Fällen die Vorbeobachtung nicht zu übersehen, so daß eindeutige Schlüsse aus den angegebenen Erfolgen der therapeutischen Periode nicht zu ziehen sind.

E. Steinitz (56) sah bei 60 mit Synthalin behandelten Diabetikern 34mal gute Erfolge, 12mal mäßig gute, 12mal war die Wirkung fraglich und 2mal fehlend. Der günstige Effekt wird auf Gly-

kosurie, Hyperglykämie und — soweit vorhanden — auf die Acidose bezogen. Eine Verschlechterung der Stoffwechsellage war niemals festzustellen, eher eine allmähliche Besserung. — Bei etwas mehr als einem Drittel aller Fälle zwangen Magen- und Darmbeschwerden oder allgemeines Unbehagen zu längerem oder dauerndem Absetzen des Mittels. Von diesen 60 Fällen sind lediglich 5 in Kurven näher ausgeführt: 2 reine Synthalinfälle, 1 Fall, bei dem Glukhorment dem Synthalin gleichgesetzt ist, 1 Fall, der neben Synthalin perlingual Insulin bekam, und 1 Fall mit kombinierter Synthalin-Insulin-Therapie. Ein Einfluß auf Glykosurie und Hyperglykämie ist augenscheinlich. Fehlende Vorbeobachtung macht jedoch alle Ergebnisse zweifelhaft, ganz abgesehen von einer Uneinheitlichkeit der therapeutischen Perioden. Das Fehlen der Vorbeobachtung wird auch durch die allgemeine Vorbemerkung nicht ausgeglichen, die Stoffwechsellage bei der Mehrzahl der Fälle sei Verf. über Jahre hindurch bekannt gewesen. Diese Mitteilung hätte nur dann Wert, wenn die Arbeit im übrigen methodisch einwandfrei wäre. Der Verf. äußert sich in der Einleitung über die Untersuchungsmängel anderer Autoren, hat sich jedoch selbst verleiten lassen, seine Ergebnisse zu allgemein und zu uneinheitlich wiederzugeben.

Dies gilt auch von drei am Schluß erörterten Fällen, bei denen Insulin teilweise durch Synthalin ersetzt wurde. Ganz allgemeine Angaben machen auch hier den Erfolg, der „stets in mehr oder weniger hohem Grade zu erreichen" war, sehr fraglich.

Die sehr umfangreiche Arbeit ist deshalb bei der Beurteilung des Synthalinproblems nur mit großem Vorbehalt aufzunehmen.

Bertram (57) warnt auch bei leichten Fällen vor der Verwendung des Synthalins. Er berichtet über 28 mit Synthalin behandelte Diabetesfälle, von denen bei 7 wegen Unverträglichkeit das Präparat sofort abgesetzt werden mußte. In 12 leichten bis mittelschweren Fällen, die während der ersten Synthalin-Wochen Harn- und Blutzuckersenkung zeigten, trat eine erhebliche Abnahme der Synthalinwirkung auf, die bei allen zum Absetzen des Präparates veranlaßte. Nach Weglassen des Synthalin blieb die Stoffwechsellage entweder unverändert oder wies eine starke Verschlechterung auf. In neun schweren Fällen, darunter drei mittelschwere, die erst unter Syntha-

lin zu schweren wurden, verschlechterte sich die Kohlehydrat-Toleranz wesentlich. Bei 4 Fällen traten lebensbedrohliche Zustände auf, verbunden mit starken Leberschmerzen, darunter 1 Exitus nach einhalbjährigem Synthalin-Gebrauch (Path.-anatom.: Akute gelbe Leberatrophie).

Der totale oder teilweise Insulinersatz durch Synthalin wurde nicht durchgeführt. Verf. versuchte lediglich erfolglos, durch Zusatz von Synthalin zu der bestehenden Insulindosierung eine weitere Besserung der Toleranz zu erzielen.

Anschließend wird der Wirkungsmechanismus des Synthalins dahingehend erörtert, das Synthalin wirke im Sinne eines Parasympathicusgiftes durch Insulin-Ausschüttung des Pankreas. Den Beweis liefert die Tatsache, daß bei Zufuhr von genügend Atropin die blutzuckersenkende Wirkung des Synthalin abgeschwächt oder aufgehoben wird. Zusammenfassend: Insulin schont den Inselapparat, Synthalin reizt und erschöpft ihn.

Aus den mitgeteilten Tabellen ist eine ausreichende Vor- und Nachbeobachtung ersichtlich, wogegen genaue Angaben über die Dauer der therapeutischen Periode fehlen. Im übrigen enthalten die Tabellen lediglich Durchschnittszahlen ohne Streuung, so daß nicht zu übersehen ist, ob genügend Harn- und Blutzuckerbestimmungen durchgeführt wurden. Diese methodischen Mängel beeinträchtigen den Wert der Arbeit.

Hirsch-Kaufmann-Heimann-Trosien (58) behandeln die Frage der toxischen Synthalinwirkung bei diabetischen Kindern. Bei 15 Kindern wurde Synthalin über ein Jahr lang angewandt. Voraussetzung dafür war richtige Dosierung und nicht zu hohe Glykosurie. Eine zeitlich unbegrenzte Synthalin-Medikation bei Kindern halten Verff. jedoch nicht für möglich, da der allmählich erhöhte Nahrungsbedarf nicht mit einer beliebigen Steigerung der Synthalin-Dosierung einhergehen kann.

Bei 2 Fällen (von 15) wurde Icterus beobachtet, davon ein zufälliger, rasch abklingender Icterus catarrhalis. Der zweite Icterusfall war unklar. Das Kind erholte sich aber sehr schnell, so daß die Verff. eine Synthalin-Dauerschädigung auf jeden Fall ablehnen.

Die Arbeit ist nicht beweisend, da sie vornehmlich aus allgemeinen Erörterungen ohne Berücksichtigung therapeutischer Kriterien besteht, zumal der angebliche Erfolg bei allen 15 Fällen nicht näher analysiert ist.

Frank-Nothmann-Wagner (59) berichten zunächst über Tierversuche mit Synthalin B (Dodekamethylendiguanid), die eine höhere Verträglichkeitsdosis ergaben als bei dem Dekapräparat. Auch beim Menschen war bei seltener auftretenden Magenstörungen eine bessere Verträglichkeit festzustellen. Leberschädigungen werden bei Synthalin B wie bei Synthalin negiert.

In 3 Fällen mit reiner Synthalin-B-Behandlung wurde Harnzuckersenkung beobachtet, ebenso Absinken des Blutzuckers. Daneben trat geringe Gewichtszunahme auf. — Sehr allgemeine Angaben über die Vorbeobachtung beeinträchtigen die Sicherheit dieses Ergebnisses. Bei einem Fall, der von Insulin erfolgreich auf Synthalin eingestellt wurde, ergibt sich ein datenmäßiges Mißverhältnis zwischen Text und der angefügten Tabelle, so daß eine klare Beurteilung nicht möglich ist. Von einem Fall werden lediglich tabellarisch die Blutzuckerwerte über 7 Wochen mitgeteilt, die eine ständige Tendenz zum Absinken zeigen. Da sonst keinerlei Angaben verzeichnet sind, besitzt dieser Fall keine Beweiskraft. Die Wirkung des Synthalin B auf Acidose des Blutes und Acetonurie wird ohne beweisende Unterlagen im positiven Sinne behandelt. Diese Angaben sind deshalb wertlos.

Bei der geringen Anzahl von Fällen ist auch die Folgerung, Leberschädigungen träten bei Synthalin B nicht auf, nicht stichhaltig begründet.

In einer 2. Veröffentlichung berichtet Bertram (60) zunächst über die Verabreichung von kleinen Synthalindosen (Synthalin in Form des Glukhorments!) bei 11 Diabetesfällen (12 mg Synthalin täglich). 4 leichte Fälle waren lediglich diätetisch vorbehandelt, 7 mittelschwere mit Insulin und Diät eingestellt. Bei letzteren wurde Insulin entweder teilweise ersetzt oder zu der gewohnten Insulindosierung zusätzlich Synthalin gegeben. In allen Fällen war eine gute Verträglichkeit sowie eine mittlere bis gute Gewichtszunahme festzustellen. Der Blutzucker zeigte 7mal ein Absinken, 3mal keine Beein-

flussung, 1mal Ansteigen. Die Glykosurie wurde in 10 Fällen herabgesetzt. Bei vorhandener Acetonurie wurde — besonders während der ersten 6—10 Tage — eine verstärkte Ketonkörperausscheidung beobachtet. Bei vier Fällen kam es zu einer auffallenden Diskrepanz zwischen Harnzuckersenkung und negativer Reaktion des Blutzuckers.

Ferner wurden bei 9 leichten bis mittelschweren Diabetesfällen mittlere Synthalindosen (21 mg tägl.) verabreicht; die Verträglichkeit war in allen Fällen schlecht und keine Gewichtszunahme zu verzeichnen (Nebenerscheinungen: Appetitlosigkeit, Schwindel, Dyspepsie). 2mal trat Verbesserung, 5mal keine Beeinflussung und 2mal Verschlechterung der Stoffwechsellage ein. In 3 Fällen wiederum eine auffallende Diskrepanz zwischen Harn- und Blutzuckerreaktion.

Verf. folgert aus seinen Beobachtungen, daß Synthalin bei leichten Fällen als Reiz auf das Pankreas (Insulinausschüttung) wirkt und deshalb bei schweren Fällen schädlich sein muß, da hierbei das Pankreasparenchym ohnehin schwer geschädigt ist. Es wird deshalb empfohlen, bei geeigneten Fällen Synthalin lediglich im Sinne einer Reizkörpertherapie intermittierend zu verwenden.

Mit der Einschränkung, daß die in Tabellen angeführten Werte lediglich Durchschnittszahlen ohne Streuung darstellen, weist die Arbeit keine methodischen Fehler auf, so daß sie sehr wohl zur Klärung der Synthalinfrage beiträgt.

E. Kaufmann (61) berichtet über einen tödlich verlaufenen Fall chronischer Synthalinschädigung im Anschluß an einen $^3/_4$ Jahr fortgesetzten Synthalingebrauch bei sehr geringer Dosierung.

Einem vorangehenden kurzen gastrointestinalen Stadium folgte ein schwerer Symptomenkomplex mit Zeichen von Icterus, aus dem sich trotz Aussetzens des Synthalin ein progressiver, letal endender Zustand entwickelte. — Da in ausführlichen Abhandlungen andere Ursachen glaubhaft ausgeschaltet wurden, scheint die Synthalinschädigung erwiesen zu sein.

Eismeyer (62) faßt das Ergebnis der Synthalinbehandlung von 5 Jahren zusammen und berichtet über 68 Diabetesfälle, von denen 40 hinsichtlich der Glykosurie erfolgreich eingestellt werden konnten. In 10 Fällen mußte Synthalin wegen auftretender Neben-

erscheinungen (Magen-Darmstörungen) teils sofort, teils nach 3—6 Monaten abgesetzt werden; darunter war ein Fall von Icterus, der sich nach Absetzen des Synthalins sofort besserte.

4 Fälle waren so schwer, daß von vornherein eine Beeinflussung des Diabetes durch Synthalin nicht zu erwarten war. Bei 32 Kranken wurde der Nüchternblutzucker laufend bestimmt; in 26 Fällen war Beeinflussung der Hyperglykämie festzustellen. Eine Einwirkung auf die Ketonurie wurde in 6 Fällen vermißt.

Verf. folgert, daß der Anwendungsbereich des Synthalins kein allzu großer ist. Es kommt nur für die sog. leichte Form des Diabetes mellitus im Sinne der alten Klinik in Frage, bei der die Einstellung mit Synthalin schneller und billiger gestaltet werden kann als rein diätetisch.

Die Arbeit läßt bei den näher ausgeführten wenigen Fällen eine befriedigende Vorbeobachtung vermissen. Aus den tabellarisch erfaßten Gesamtergebnissen können wichtige Einzelheiten nicht ersehen werden. Die Schlußfolgerung des Verf. bedeutet auch gegenüber dem, was in der Mitteilung im einzelnen enthalten ist, eine nicht begründete Einschränkung. Immerhin liefert das Untersuchungsergebnis einen annehmbaren Beitrag zur Klärung der Synthalinfrage, da die therapeutischen Prüfungen großenteils über längere Zeit (bis zu mehreren Jahren) durchgeführt wurden und infolgedessen einen Anspruch auf Beweisfähigkeit haben.

Pomp (63) hat in seiner Inaugural-Dissertation bei 3 Diabetesfällen (2 mittelschwere, 1 schwerer) die Synthalinwirkung geprüft, und zwar genau nach den von Martini aufgestellten Grundsätzen (Mittelwerte mit mittleren Fehlern). Bei allen Fällen sah er eine deutliche Beeinflussung der Glykosurie, jedoch keine sichere Wirkung auf den Blutzucker. In einem Fall wurde vermittels der durch Synthalin erzielten Stoffwechselverbesserung die Ketonurie behoben.

Von insgesamt 14 mit Synthalin behandelten Patienten traten bei 3 (21%) Nebenwirkungen in Form von Appetitlosigkeit und Magenbeschwerden auf, die nach Absetzen des Mittels sofort schwanden. Ein Fall mit auftretender Leberschwellung blieb unklar. Verf. stellt fest, daß die Verträglichkeit weniger von der Synthalindosie-

rung oder der Dauer der Verabreichung, sondern von der individuellen Reaktion auf das im Synthalin enthaltene Guanidin abhängt.

Wenn man von der geringen Zahl der geprüften Fälle absieht, so hat das Resultat der Arbeit Anspruch auf Beweisfähigkeit, da die Untersuchungen sehr kritisch und methodisch durchgeführt wurden.

Neben einer ausführlichen Besprechung und Auswertung der übrigen Synthalin-Literatur berichtet Schuler (64) über 2 mit Synthalin B behandelte, mittelschwere Diabetesfälle. Bei beiden wurde Harnzucker- und Acidosesenkung beoabachtet; sichere Beeinflussung des Blutzuckers trat nur bei einem Patienten auf. Besserung des Allgemeinbefindens war nicht festzustellen, sofern dies nicht bereits während der Vorperiode beobachtet wurde. Keine störenden Nebenwirkungen.

Da sich Verf. strikt an die Kriterien der therapeutischen Prüfung hält, dürfen diese Fälle als beweisend angesehen werden.

Die Verträglichkeit des Synthalins wurde bei 17 mittelschweren Diabetikern ambulant geprüft. Wegen der zweifelhaften Auswertbarkeit ambulanter Beobachtungen wird auf die Wiedergabe der Behandlungsergebnisse verzichtet. Eine offensichtliche Behandlungserleichterung wurde aber durch Synthalin in keinem Fall erzielt. Bei 3 Patienten mußte Synthalin wegen schwerer Magen- und Darmstörungen abgesetzt werden. In einem weiteren Fall trat Icterus auf, der nach Weglassen des Synthalins prompt abklang. Die reaktionslose Verträglichkeit bei den übrigen Patienten sieht Verf. jedoch nicht als beweisend an, da bei allen nach 1-3-monatiger Behandlung Synthalin abgesetzt wurde wegen der Unmöglichkeit, damit die diabetische Behandlung zu fördern.

Unter zusammenfassender Berücksichtigung der Ergebnisse anderer Autoren kommt Verf. zu dem Schluß, daß bei leichten und mittelschweren Diabetesfällen Glykosurie, Hyperglykämie und Acidose durch Synthalin gesenkt werden können, jedoch bei sehr individuell verschiedener und ungleichartiger Wirkung. Eine Toleranzbesserung wird nicht erzielt, wohl aber bei manchen Fällen eine Verschlechterung der Stoffwechsellage. Dazu treten bei einer großen Anzahl Patienten störende Nebenwirkungen auf, teilweise ernste Leber-

schädigungen, wobei ein Unterschied zwichen Synthalin und Synthalin B nicht nachzuweisen ist.

Die Synthalinbehandlung wird deshalb generell abgelehnt, zumal das wichtigste Behandlungsziel, die Toleranzsteigerung, mit dem Präparat nicht erreicht werden kann.

Bei der eingehenden kritischen Auswertung eigener und anderer Ergebnisse kommt der vorliegenden Arbeit zu, als beweisender Abschluß am Ende der Synthalin-Diskussion zu stehen.

Glukhorment.

Pulfer (65) behandelte 5 schwere Diabetiker, die vorher alle hohe Insulindosen benötigten, ambulant mit Glukhorment. In allen Fällen erzielte er Harnzuckerfreiheit sowie erhebliche Blutzucker- und Acetonsenkung. In 2 Fällen heilten nässende Ekzeme prompt. Nebenerscheinungen traten nicht auf. Im Laufe von 4 Monaten wurden bis zu 9 kg Gewichtszunahme erzielt. „Auf Grund der von mir gemachten bisherigen Erfahrungen halte ich eine Differenzierung von Fällen verschiedener Schwerheitsgrade nicht für nötig."

Die Fälle werden an Hand von langatmigen Krankheitsberichten demonstriert. Die „Vorbeobachtung" in Gestalt einer Vorgeschichte besteht aus subjektiven Angaben der Patienten. Die Therapie-Periode trägt hinsichtlich Diät und Medikation einen ausgesprochen uneinheitlichen Charakter. Eine medikamentöse Nachbeobachtung wurde nicht durchgeführt.

Diese schweren methodischen Fehler stellen das mehr als verblüffende Ergebnis zumindest sehr in Frage und machen die Arbeit vollkommen wertlos. Zudem zeugt die Schlußfolgerung (oben zitiert) von einer sehr großzügigen wissenschaftlichen Auffassung des Verf.

v. Noorden (66) faßt das Ergebnis von 60 mit Glukhorment behandelten Diabetesfällen aller Schwerheitsgrade summarisch zusammen, „aber in einer für den praktischen Gebrauch vorläufig ausreichenden Weise".

Näher beschrieben sind drei leichtere Fälle, bei denen nach kurzer Glukhormenttherapie Aglykosurie und Blutzuckersenkung erzielt wurden. „Ersatz von Insulin durch Glukhorment bietet in Fällen, wo

bei 100—120 g Brot nicht mehr als 20 E Insulin zum Aufrechterhalten von Aglykosurie und Anacetonurie erforderlich sind, keine große Schwierigkeit ... Völliger Ersatz von Insulin durch Glukhorment ist in ganz schweren Fällen unmöglich."

Für die erfolgreiche Insulinsubstitutionstherapie wird von 5 bisher beobachteten Fällen ein Beispiel näher ausgeführt.

Die Abnahme der Wirkungskraft bei längerem Gebrauch von Glukhorment wird negiert. Verf. spricht sogar von einer „überraschenden Gleichmäßigkeit der Wirkung". Eine ausgesprochene Unbekömmlichkeit des Mittels wurde nur bei 2 Fällen beobachtet.

Wenn auch Verf. selbst von einer summarischen Zusammenfassung spricht, so war es doch notwendig, bei den näher bezeichneten Fällen einen klaren Überblick über die Untersuchungsmethode zu geben. Gerade über die wichtigsten Kriterien fehlen Einzelheiten, so daß nicht zu entscheiden ist, ob Verf. kritisch genug vorging.

Die Mitteilungen sind deshalb gerade „für den praktischen Gebrauch" nicht ausreichend.

Bei zwei rein diätetisch vorbehandelten Diabetesfällen stellten Bucka-Gutmann (67) nach Glukhorment-Therapie einen unkonstanten, geringen Einfluß auf die Glykosurie fest sowie keine nennenswerte Wirkung auf den Blutzucker. Bei beiden Fällen trat als Nebenerscheinung Appetitlosigkeit auf.

Bei einem mit Insulin vorbehandelten Fall konnten nicht mehr als 10 E durch Glukhorment ersetzt werden. In zwei weiteren Fällen gelang sogar das nicht, dagegen waren hierbei mit Synthalin 15 bis 20 E Insulin einzusparen. Bei 2 dieser Insulinfälle mußte Glukhorment wegen Appetitlosigkeit und Brechreiz am 5. Tage abgesetzt werden. Verff. wollen deshalb auch aus diesen Fällen keine weitgehenden Schlüsse ziehen, zumal sie ohnehin eine Glukhormentwirkung erst nach 3—4tägiger Medikation beobachteten. Eine Gewichtszunahme war nur bei den Patienten festzustellen, die schon vorher eine Tendenz zum Zunehmen zeigten. Bei 6 schweren Fällen wurde mit Glukhorment kein durchsichtiges Resultat erzielt, da die Glykosurie zu starke Schwankungen aufwies. Auf eine ausführliche Erläuterung wird deshalb verzichtet.

Es geht aus den Mitteilungen nicht hervor, ob eine Vorbeobachtung eingehalten wurde. Die therapeutischen Perioden lassen einen sehr uneinheitlichen und regellosen Verlauf erkennen. Wegen der teilweisen Kürze dieser Phase haben Verff. bereits selbst Einschränkungen hinsichtlich ihres Resultats gemacht. Nachbeobachtungen fehlen.

Die Arbeit bedeutet deshalb keine positive Bereicherung der Glukhorment-Literatur.

An anderer Stelle gibt Strauß (68) nochmals einen zusammenfassenden Überblick der Untersuchungen von Bucka-Gutmann (67).

Sandmeyer (69) prüfte Glukhorment zunächst bei 6 nicht vorbehandelten Diabetikern und stellte in allen Fällen Harnzuckersenkung bzw. -schwund sowie wesentliche Beeinflussung der Hyperglykämie fest. Nur bei einem Patienten mußte Glukhorment wegen auftretender Nebenwirkungen (Übelkeit und Erbrechen) abgesetzt werden. In einem Falle wurden 2 kg Gewichtszunahme erzielt, im übrigen kein Einfluß auf das Körpergewicht.

Bei 11 mit Insulin vorbehandelten Diabetikern konnten teilweise bis zu 40 E Insulin durch Glukhorment erfolgreich ersetzt werden. In 4 Fällen bis zu 3 kg Gewichtszunahme. Die Verträglichkeit war nur bei einem Fall schlecht (Übelkeit). „Wir wollen hoffen, daß das Horment auch bei monatelangem Gebrauche keine weiteren Störungen hervorruft."

Kritisch gesehen ist die vorliegende Arbeit mit ihren Ergebnissen vollkommen wertlos. Die Beschreibung der Fälle erfolgt in Form von unübersichtlichen Krankheitsberichten, aus denen teils nur eine sehr kurze und uneinheitliche, teils überhaupt keine Vorbeobachtung hervorgeht. Die therapeutische Periode weist eine so regellose und unmethodische Medikation auf, daß sich sichere Schlüsse nicht daraus ziehen lassen. Besonders schwer wiegt dieser Mangel bei den mit kombinierter Insulin-Glukhorment-Therapie behandelten Fällen. Eine Nachbeobachtung wurde in keinem Fall berücksichtigt.

Weiss (70) beschäftigt sich mit der Frage, ob Glukhorment in unseren Arzneischatz aufgenommen werden soll. Es wurden 5 Diabetiker vergleichsweise mit Synthalin, anschließend mit Glukhorment

behandelt. Bei 3 Fällen traten bei guter Verträglichkeit mit Synthalin wie mit Glukhorment Harn- und Blutzuckersenkung ein. In zwei weiteren Fällen wurde bei schlechter Verträglichkeit beider Präparate Harnzuckersenkung beobachtet (Blutzucker nicht erwähnt!).

Verf. weist damit nach, daß das Glukhorment gegenüber Synthalin keine Vorzüge hat und seine Aufnahme in den Arzneischatz nicht gerechtfertigt ist.

Die Arbeit trägt vorwiegend polemischen Charakter und verzichtet wohl bewußt auf methodische Unterlagen. Wegen dieses Mangels kann sie jedoch keine Allgemeingültigkeit beanspruchen.

E. Kaufmann (71) stellte experimentell fest, daß Glukhorment, dem keine synthalinähnlichen Substanzen beigefügt sind, in klinisch nicht anwendbaren beträchtlichen Dosen beim Hungerkaninchen mäßigen Blutzuckerabfall bewirkt.

Bei 6 Diabetesfällen, die bei „genügend langer und gleich gestalteter Vor- und Nachperiode" mit synthalinfreiem Glukhorment behandelt wurden, war kein Einfluß auf Glykosurie, Hyperglykämie und Toleranz zu beobachten. Der Versuch, bei einem Fall 10 E Insulin durch Glukhorment zu ersetzen, gelang nicht.

Verf. folgert daraus, daß synthalinfreies Glukhorment für den klinischen Gebrauch wertlos ist.

Die klinischen Resultate der vorliegenden Arbeit sind ganz allgemein in Form einer zusammenfassenden Darstellung gehalten. Da genaue Angaben über die durchgeführte Methodik fehlen, kann die Mitteilung zur therapeutischen Auswertung nicht herangezogen werden.

In einer Zusammenfassung klinischer und vor allem neuester experimenteller Arbeiten über Glukhorment weist Wolff (72) nach, daß es sich bei dem Präparat mit Sicherheit um eine Fälschung handelt. Dem an sich wirkungslosen Grundstoff wurde einfach Synthalin als wirksames Moment zugefügt, eine Tatsache, die von der Herstellerfirma unter Androhung gerichtlicher Verfolgung stets geleugnet worden war.

Im Anschluß an den vorstehenden Bericht von Wolff (72) bezeichnet E. Kaufmann (73) die Anwendung von Glukhorment

als kunstwidrig, nachdem nunmehr seitens der Herstellerfirma zugegeben wurde, daß dem Glukhorment Guanidin zugesetzt ist.

Anmerkung: Gerade dieser eklatante Fall des Glukhorments weist eindringlich auf die Notwendigkeit hin, bei jedem neu erscheinenden Präparat genauestens kritisch vorzugehen. Daß überhaupt so viele klinische Arbeiten im positiven Sinne über Glukhorment erscheinen konnten, beweist die Gutgläubigkeit und gleichzeitig mangelnde kritische Einstellung der betreffenden Autoren.

Anticoman.

Kahnt (74) äußert sich als erster über das Anticoman und stellt fest, daß die Diabetestherapie mit Anticoman eine große Bereicherung erfahren hat. Er betont die starke Nachwirkung des Mittels sowie die Überflüssigkeit weiterer Insulininjektionen.

2 Diabetesfälle, bei denen Anticoman auf Harn- und Blutzucker prompt wirkte, werden als Beweis erbracht. Fehlende Vor- und Nachbeobachtung sowie sehr mangelhafte Angaben über die therapeutische Periode (Harnzuckermengen sind in Prozenten, die Diät in „Brotwerten" ausgedrückt!) lassen die angeblichen Erfolge zumindest sehr fraglich erscheinen und machen das Ergebnis vom kritischen Standpunkt aus wertlos. Im übrigen trägt die Arbeit weniger wissenschaftlichen Charakter, sondern stellt vielmehr eine langatmige Unterstreichung des von der Anticoman-Firma verbreiteten Prospektes dar.

L. R. Grote (75) stellt seine Erfahrungen mit Anticoman zusammen. In 28 mit Anticoman behandelten Diabetesfällen kam er zu einem negativen Gesamtresultat. Meist war das Präparat überhaupt unwirksam; bei ¼ der Kranken kam es zu Magen- und Darmstörungen. 2 Fälle sind näher ausgeführt (Tabellen!) und demonstrieren die Wirkungslosigkeit des Anticoman. Auch ein teilweiser Ersatz von Insulin durch Anticoman war nicht möglich. Verf. warnt abschließend vor Anwendung des Anticoman ohne ärztliche Kontrolle.

Bei ausreichender Vorbeobachtung erscheint die therapeutische Periode der mitgeteilten Fälle zu kurz, um ein abschließendes Urteil

zu erlauben. Eine Nachbeobachtungszeit ohne Medikament ist nicht berücksichtigt, so daß durch die fehlerhafte Untersuchungsmethodik das Resultat der Arbeit beeinträchtigt wird.

Umber (76) äußert sich im Rahmen eines Vortrags (gehalten vor der Berliner Medizinischen Gesellschaft) neben anderen peroralen Diabetesmitteln auch über seine Erfahrungen mit Anticoman. Die Anticomanwirkung ist synthalinähnlich, beeinflußt jedoch die Kohlehydratverwertung weniger. An Hand von zwei Fällen wird bewiesen, daß von einer „Anticoma"-Wirkung keine Rede sein kann: 1 Patient kam nach 5tägiger Anticomanmedikation in ein Coma; ein anderer Patient wies nach 4wöchiger Anticoman-Kur eine bedeutende Toleranzverschlechterung auf. „Die Bezeichnung dieses Präparates als Anticoman ist also irreführend und unter Umständen verhängnisvoll."

Eine methodische Kritik der vorliegenden Ergebnisse ist nicht möglich, da es sich, der Natur eines zusammenfassenden Vortrags entsprechend, lediglich um summarische Erörterungen handelt.

Lasch (77) hat Anticoman bei 32 leichten bis mittelschweren Diabetesfällen geprüft. 20 mal beobachtete er gute Wirkung (Aglykosurie und Blutzuckersenkung), 5 mal trat kein vollkommener Erfolg ein; 7 Fälle waren Versager. In 2 Fällen war Toleranzbesserung festzustellen, bei den übrigen nach Absetzen des Anticoman erneuter Anstieg von Harn- und Blutzucker. Bei 4 Kranken stellten sich Nebenerscheinungen in Form von Nausea, Erbrechen und Durchfällen ein, die nach Absetzen des Mittels sofort schwanden. Keine wesentliche Beeinflussung des Körpergewichtes, teilweise jedoch günstige Einwirkung auf Pruritus, Furunkulose und Gefäßstörungen. Die Möglichkeit, Insulin durch Anticoman zu ersetzen, wird abgelehnt.

3 Fälle sind an Hand von Kurven näher beschrieben und lassen eine Vorbeobachtung, therapeutische Periode und Nachbeobachtungszeit von je 14 Tagen bei gleichbleibender Kost erkennen.

Wenn auch diese strikte Versuchsanordnung, die bei der Mehrzahl anderer Autoren vermißt wird, die Anticomanwirkung wahrscheinlich macht, so ist doch darauf hinzuweisen, daß gerade bei der

Prüfung eines neuen Mittels die angegebenen therapeutischen Perioden zu kurz sind, um eindeutige Schlüsse zuzulassen.

In einer 2. Mitteilung berichtet Lasch (78) zunächst über 16 leichte bis mittelschwere, rein diätetisch eingestellte Diabetiker, bei denen er ohne Ausnahme mit Anticoman Harn-, Blutzucker- und — soweit vorhanden — Acetonsenkung feststellen konnte. Die Beeinflussung des Körpergewichtes war unwesentlich; bei „einigen" Fällen Toleranzverbesserung.

Kritisch müssen bei diesen Untersuchungen dieselben Einschränkungen gemacht werden wie in der 1. Veröffentlichung.

In weiteren Prüfungen sah Verf. bei 9 schweren mit Insulin eingestellten Fällen 7 mal Erfolge. Insulin konnte durch Anticoman ganz oder teilweise ersetzt werden: andererseits entfaltete Anticoman auch da seine Wirkung, wo der Diabetes auf Insulin allein nicht ausreichend ansprach. Ernsthafte Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet.

Während Verf. bei seinen leichten Fällen eine strikte Versuchsanordnung einhielt, lassen die angegebenen Kurven der schweren Fälle eine Vor- und Nachbeobachtung vermissen. Zudem ist die therapeutische Periode zu kurz gehalten, um so weitgehende Schlüsse zuzulassen, wie Verf. sie zieht. Auch die relativ seltenen Blutzuckerbestimmungen sind gerade bei der schwierigen Frage der Insulin-Substitutionstherapie als ein Mangel aufzufassen, der — gemeinsam mit den obigen Einschränkungen — das Gesamtergebnis fraglich macht.

Pomp (63) verwandte das Anticoman bei 16 Diabetikern und erzielte in 3 leichten, 4 mittelschweren und 3 schweren Fällen Harnzuckersenkung. In 6 Fällen blieb die Glykosurie unbeeinflußt, darunter ein Fall, der mit kombinierter Insulin-Anticoman-Therapie behandelt wurde. Eine deutliche Einwirkung auf die Hyperglykämie wurde in allen Fällen vermißt. Soweit subjektive Diabetesbeschwerden oder Acetonurie vorhanden waren, besserten sie sich bereits während der diätetischen Einstellungs- und Vorbeobachtungszeit. Bei rund 40% der Patienten traten Nebenerscheinungen auf (Appetitlosigkeit, Erbrechen, Obstipation, Durchfälle). Verf. will jedoch mit dieser Prozentzahl keine Allgemeingültigkeit beanspruchen, da

die Verträglichkeit des im Anticoman enthaltenen Guanidins individuell zu verschieden ist.

Die Arbeit trägt durch ihre methodische Untersuchung wesentlich zur Klärung des Anticoman-Problems bei und darf Beweiskraft beanspruchen.

Reglykol.

Engelen (79) behandelte Diabetiker mit Reglykol, das „die wirksamen Bestandteile verschiedener Drogen in Form von Glycyrrhinsäure, Chrysophansäure mit Arbutin, Emodin, Capsaïcin u. a. enthält und indifferent ist." An 4 Fällen demonstriert Verf. den deutlichen Einfluß des Reglykols auf die Glykosurie sowie die Besserung des objektiven Allgemeinbefindens und subjektiver Störungen. Dabei wird besonders hervorgehoben, daß die Einhaltung einer strengen Diät nicht nötig ist.

Die Form der vorliegenden Arbeit mutet geradezu laienhaft an. Ganze zwei Zuckerprozentzahlen (eine vor und eine nach der Behandlung) für jeden Fall dienen der kritischen Betrachtung als Beweismaterial. Genaue Angaben über die eigentliche Behandlung fehlen. Der Satz „man kann in der Kostordnung weitgehend den Wünschen und Neigungen des Patienten entgegenkommen" spricht für sich selbst. Die Arbeit ist vollkommen wertlos.

Aschkenasi (80) verwandte Reglykol bei 5 leichten Diabetesfällen, die alle dermatologische Komplikationen aufwiesen (Vulvitis, Balanitis diabetica, Furunkulose, Pruritus, Psoriasis universalis). Nach „verhältnismäßig sehr kurzer Zeit" wurde bei gemischter Diät neben einer deutlichen Besserung der Glykosurie die Heilung der Hautkrankheiten erzielt. Nebenerscheinungen wie Durst und Schlaflosigkeit besserten sich während der Reglykol-Therapie zusehends.

Außer diesen allgemeinen Angaben enthält die Mitteilung keine beweisenden Argumente. Da aber für diese geradezu verblüffenden Erfolge eine besonders präzise Beweisführung notwendig wäre, ist die Arbeit in der vorliegenden Form wertlos.

Friedländer (81) erprobte bei ca. 32 Diabetikern die Wirkung des Reglykols bei Innehaltung einer „genauen Kostform". Das

Präparat hat „in einer Anzahl von ausgesprochenem Diabetes" die Fähigkeit bewiesen, die Toleranz im positiven Sinne heben zu können. „Fast überall" trat — allerdings erst nach längerem Gebrauch — eine Besserung der Stoffwechsellage ein. Besonders Fälle mit dermatologischen Komplikationen (Pruritus, Furunkulose) und neuritischen Befunden sind für die Reglykol-Therapie geeignet. Auch bei schweren Fällen ist ein Rückgang von Aceton, Blut- und Harnzucker zu erzielen. Eine Coma-Behandlung mit Reglykol lehnt Verf. ab. Störende Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet.

In einer Tabelle sind 5 Fälle (mit je einem Blut- und Harnzuckerwert v o r und n a c h Behandlung) als Beispiele angeführt.

Da die Arbeit lediglich eine allgemeine Zusammenfassung darstellt, muß ihr Beweisfähigkeit abgesprochen werden. Bei der Betrachtung der tabellarischen Blutzuckerwerte vor der Reglykolbehandlung fällt auf, daß überhaupt nur zwei Werte etwas oberhalb der Norm liegen (123 und 129 mg), so daß diese Fälle für den Beweis einer hypoglykämisierenden Wirkung niemals in Frage kommen. Zudem sind die aus der Tabelle ersichtlichen „Erfolge" derart, daß sie eine rein diätetische (und noch dazu geringfügige!) Beeinflussung nicht ausschließen.

W o k e r (82) verwandte bei 7 acetonfreien Diabetikern Reglykol „als Adjuvans zu der diätetischen Schonungstherapie". Nach 5—14tägigem Gebrauch trat eine günstige Beeinflussung der Glykosurie auf. Nebenerscheinungen wie Polydipsie, Polyurie, Vulvitis, Pruritus wurden gut beeinflußt bei Besserung des Allgemeinbefindens.

Abgesehen von zwei vergleichenden Harnzuckerprozentzahlen für jeden Fall wird kein Beweismaterial erbracht. Die Hyperglykämie wurde überhaupt nicht berücksichtigt. Eine rein diätetische Beeinflussung der Stoffwechsellage kann bei kritischer Betrachtung in keinem Fall ausgeschlossen werden, soweit eine solche bei den spärlichen Angaben überhaupt möglich ist.

Die Arbeit ist vollkommen wertlos und unbeweisend.

L u d a (83) spricht über seine Erfahrungen mit Reglykol bei Diabetikern. Er beobachtete in jedem Fall, häufig bereits nach dreitägiger Behandlung, einen deutlichen Rückgang der Zuckerausschei-

dung, auch bei solchen Patienten, bei denen rein diätetisch dieses Ziel nicht zu erreichen war. Bei 8 Fällen wurde Aglykosurie erzielt, die auch nach Weglassen des Präparates anhielt. Daneben wurde auf Nebenerscheinungen wie Schwächegefühl, Schlafstörungen, Jucken und Furunkulose ein günstiger Einfluß beobachtet. Irgendwelche schädlichen Nebenwirkungen des Reglykols traten nicht auf.

Es handelt sich bei dieser Arbeit um eine ganz oberflächliche Abhandlung, bei der nicht einmal die wichtigsten Kriterien der therapeutischen Prüfung berücksichtigt sind. Da jegliche beweisenden Unterlagen fehlen, stellt die Mitteilung lediglich eine wertlose Anreicherung der Diabetes-Literatur dar.

Kochanowski (84) hat die Reglykolbehandlung bei diabetischen Kindern durchgeführt und stellte dabei eine schnellere Entzuckerung fest, als dies rein diätetisch der Fall gewesen wäre. „Auch der Azetongehalt des Urins wurde beeinflußt." Bei „einigen" Fällen konnte sogar Gewichtszunahme erzielt werden. Zudem beobachtete Verf. „auffällige Besserungen von Furunkulose, Urtikaria, Pruritus".

In Form kurzer Krankenberichte werden 3 Fälle als Beispiele angeführt.

Die Arbeit hat durch ihre summarischen Angaben keine Beweiskraft. Auch die näher ausgeführten Beispiele sind so allgemein geschildert („durch die übliche Diät," „nach entsprechender Diät" usw.), daß sie über diesen Mangel nicht hinweghelfen können.

König (85) behandelte ambulant leichte Diabetesfälle, bei denen Insulin nicht nötig war, neben diätetischer Schonung erfolgreich mit Reglykol. Bei Vorhandensein von ca. 20 g Zucker wurde nach genügend langer Reglykol-Verabreichung Aglykosurie erzielt. Die Senkung des Blutzuckers erfolgte analog der Glykosurie, jedoch langsamer. Wesentliche Steigerung des Körpergewichtes wurde nicht beobachtet. Auf komplizierende „Hauterscheinungen" wirkte Reglykol ausnahmslos gut. Ältere Diabetiker wurden durch Reglykol + Diathermiebehandlung des Pankreas günstig beeinflußt.

Als „Beweismaterial" liegen zwei Kurven vor, aus denen nach mehrwöchiger Behandlung Aglykosurie hervorgeht. Im Mißverhältnis zum Begleittext ist eine deutliche Blutzuckersenkung nicht ersichtlich.

Für die „Methodik" des Verf. besonders charakteristisch ist eine dritte Kurve, aus der der Einfluß einer Insulin-Reglykol-Behandlung auf Blut-, Harnzucker und Acidose ersichtlich sein soll. Abgesehen von fehlenden Angaben über die Insulindosierung sinken Harn-, Blutzucker und Acidose nach Beginn der Insulinisierung deutlich ab, um jedoch nach Reduktion der Insulin-Einheiten sofort wieder anzusteigen. Es ist rätselhaft, wie Verf. damit eine Reglykol-Wirkung beweisen will!

Eine Arbeit, die so summarisch gehalten ist und derartige methodische Fehler aufweist, besitzt keinerlei positiven Wert.

Cholosulin.

Stephan (86) führt in seiner 1. Veröffentlichung neben experimentellen Vorbemerkungen 2 Diabetesfälle an, bei denen er nach Verabreichung von gallensaurem Insulin Senkung des Harnzuckers bis zur Aglykosurie und Abfall des Blutzuckers bis zur Norm erzielte. Bei einem Patienten heilte „eine in der Vorperiode torpide Kniewunde unter Insulin ganz rasch ab".

Wenn auch zeitlich relativ lange Vorperioden eingehalten wurden (bis zu 17 Tagen), so sind die Angaben darüber so spärlich (je ein Durchschnittswert für Blut- und Harnzucker!), daß die Garantie einer genauen Einstellung nicht gegeben ist. Die Unterlagen für die therapeutischen Perioden bestehen gleichfalls aus ganz wenigen Durchschnittszahlen ohne Streuung. Die Nachbeobachtung weist eine kaum übersehbare Sprunghaftigkeit der Zuckerausscheidung auf. Wieso Verf. daraus auf eine Toleranzverbesserung „von bisher unbekanntem Ausmaße" schließt, ist nicht ersichtlich.

Bei der fehlerhaften Methodik der beiden mitgeteilten Fälle müssen auch zehn weitere Fälle, deren zahlenmäßige Ausbreitung sich wegen der absolut gleichen Verlaufsform erübrige, mit Skepsis beurteilt werden.

Die Arbeit ist für die Brauchbarkeit dieser neuartigen Therapie nicht beweisend.

In einer weiteren Mitteilung spricht Stephan (87) über die subkutane Anwendung des gallensauren Insulins, die wegen der

völlig fehlenden Schockwirkung bei Bewährung in vielen Fällen dem gewöhnlichen subkutanen Insulin vorzuziehen sei. Selbst bei ganz niedrigen Blutzuckerwerten fehlen hypoglykämische Erscheinungen. Wie bei oraler Applikation wird auch bei subkutaner Anwendung des gallensauren Insulins eine „Stapelwirkung" ganz deutlich.

Die Wirkung auf den Harnzucker ist an einem schweren jugendlichen Diabetiker demonstriert, dem nach 14tägiger Standard-Diätcinstellung einmalig gallensaures Insulin injiziert wurde. Eine wesentliche Blutzuckerbeeinflussung ist nicht zu erkennen. Sehr spärliche Angaben über eine darauffolgende vierwöchige Behandlung mit peroralem Insulin sollen die günstige antiglykosurische Wirkung kennzeichnen (Blutzucker nicht erwähnt!). Wegen dieser mangelnden Unterlagen ist auch die anschließend „offensichtliche" Einwirkung einer erneuten einmaligen Injektion von gallensaurem Insulin nicht bewiesen.

Abgesehen von Tabellen zweier 5-Stunden-Nüchternversuche ist die bestehende Ketanurie in keiner Weise berücksichtigt. Für die Beurteilung der subkutanen gallensauren Insulinwirkung ist die Arbeit wegen unzureichender Darstellung nicht zu verwenden, zumal sie ohnehin nur einen „Versuch am Diabetiker" demonstrieren will.

Stephan (88) gibt in dem klinischen Teil seiner 3. Veröffentlichung weitere Beispiele für die verschiedenen Möglichkeiten der Cholosulin-Behandlung.

Ein Diabetiker, der wegen häufiger Schockwirkung bei gewöhnlichem Insulin weitere Injektionen ablehnte, wurde vier Wochen lang mit peroralem Cholosulin erfolgreich behandelt. Daneben Besserung des Allgemeinbefindens und Absinken einer bestehenden Hypertonie. Außer den Glykosuriewerten der Behandlungsperiode und den Blutzuckerzahlen der Nachbeobachtung stehen bei völlig fehlender Vorbeobachtung keine Daten zur Verfügung.

Ein nicht vorbehandelter Fall bekam nach zehntägiger Vorperiode 17 Tage lang Cholosulin und nach folgender dreiwöchiger Pause gewöhnliches Insulin subkutan.

Verf. schließt aus den Erfolgen der Chlosulinperiode (Harn- und Blutzuckersenkung, Schwinden der Acetonurie, subjektive Besserung) auf eine Wirkung des Medikaments. Die Schlußfolgerung, daß

als Folge der Cholosulinbehandlung nachher eine „völlig unzulängliche Dosierung" von gewöhnlichem Insulin zur Aufrechterhaltung der Stoffwechsellage ausreichte, ist kritisch nicht anzuerkennen, da die Insulinempfindlichkeit des Patienten vorher nicht geprüft worden war.

Die erfolgreiche Umstellung von Insulin auf Cholosulin bei einem weiteren Diabetiker ist wegen mangelnder Unterlagen nicht bewiesen.

Eine erfolgreiche Cholosulin-Koma-Behandlung (Insulin konnte nicht verabreicht werden!) läßt alle notwendigen Prüfungskriterien vermissen. Verf. will auch sowieso diesen Fall nicht verallgemeinert wissen.

Bei einem schwersten jugendlichen Diabetiker blieb eine zwei Monate lange Chlosulin-Therapie völlig erfolglos.

Zusammenfassend ist die Arbeit — trotz langer, aufschlußreicher theoretischer Erörterungen — wegen der unzureichenden klinischen Angaben nicht positiv auszuwerten.

Ottow (89) beschreibt zwei Fälle von jugendlichem Diabetes, „die als beweisend für die Wirkung des peroralen Insulins (Cholosulin!) angesehen werden können". Abgesehen von zwei Blutzuckerstundenversuchen und ganz allgemeinen Angaben über den „beweisenden" Erfolg der peroralen Therapie enthält die Arbeit keinerlei genaue Unterlagen und ist deshalb vollkommen wertlos.

H. Steinitz (90) berichtet neben einer Reihe von Blutzucker-Nüchternversuchen über 9 Diabetesfälle (6 leichte, 2 mittelschwere, 1 schwerer), die 1—10 Wochen lang mit peroralem Cholosulin behandelt wurden. Weder im akuten Blutzuckerversuch noch bei länger dauernder Verabreichung war ein nennenswerter Einfluß auf den Zuckerhaushalt zu erkennen. Eine „Stapelwirkung" trat in keinem Fall auf. Bei Hypertonikern erzielte die Cholosulinbehandlung keine Senkung des Blutdruckes.

Da die Versuchsanordnung relativ exakt ist, liefert die Arbeit einen aufschlußreichen Beitrag zum Cholosulinproblem. Der Wert der Mitteilung wird lediglich durch meist zu kurze Vorperioden mit Durchschnittszahlen ohne Streuung und durch zu wenige Blutzuckerbestimmungen beeinträchtigt.

E. Steinitz und Thau (91) berichten über erfolgreiche Versuche mit Cholosulin. Da sie keinerlei Angaben über die wichtigsten Prüfungskriterien machen, ist die Arbeit wert- und nutzlos. Im übrigen wird eine ausführliche Mitteilung in Aussicht gestellt.

In diesem ausführlichen Bericht geben E. Steinitz-Thau (92) die Resultate peroraler Cholosulintherapie bei insgesamt 31 meist mittelschweren Diabetikern wieder.

Bei 8 Fällen war deutliches Absinken der Glykosurie bei nur geringer Beeinflussung des Blutzuckers zu beobachten. In 2 von 3 Fällen konnte Insulin durch Cholosulin ersetzt werden. Bei 6 Fällen sprechen Verff. von einer eventuell spontanen Besserung. 7 Fälle zeigten nur geringe Einwirkung. 7mal wurde kein ersichtliches Resultat erzielt.

10 näher ausgeführte Protokolle lassen eine sehr unmethodische Prüfungsdurchführung erkennen. Die sehr kurzen Vorperioden weisen keine einheitliche Diäteinstellung auf. Abgesehen von einigen Angaben über ambulante Weiterbehandlung sind Nachbeobachtungen nicht berücksichtigt. Die therapeutischen Perioden erlauben keine einheitliche Beurteilung, da in den meisten Fällen ohne zeitlichen Abstand die Cholosulindosis zusammen mit der Kohlehydratmenge gesteigert wurde. Bei den insulinvorbehandelten Fällen wurde ohne medikamentloses Intervall Insulin durch Cholosulin ersetzt, so daß der angebliche Erfolg sehr in Frage gestellt ist.

Diese erheblichen Mängel der therapeutischen Prüfung machen die Arbeit wertlos und können die beobachtete Wirksamkeit des Cholosulins nicht stichhaltig beweisen.

Umber-Rosenberg (93) prüften das Cholosulin in sechs Fällen bei peroraler und in 2 Fällen bei subkutaner Anwendung. Die subkutane Applikation mußte nach wenigen Tagen wegen Schmerzen an den Injektionsstellen abgebrochen werden.

Verff. kommen zu dem Schluß, daß das perorale Cholosulin nur bei ganz hoher Dosierung eine geringe Wirkung auf die Glykosurie ausübt. Die Beeinflussung des Blutzuckers ist unsicher und ungleichartig. Am häufigsten findet sich eine späte Senkung des Blutzuckers nach 6—9 Stunden, die aber im gleichen Ausmaße auch nach alleiniger Desoxycholsäuregabe und selbst ohne arzneiliche Beeinflussung anzu-

treffen ist. Die subkutane Cholosulinzufuhr hat qualitativ und quantitativ die Wirkung eines sehr stark abgeschwächten und weit unterwertigen Insulinpräparates.

Bei den Protokollen aller angeführten Fälle wird bei sehr kurzer Vorbeobachtung eine ausgeglichene Einstellung vermißt. Die therapeutischen Perioden sind so kurz (zwischen 1 und 7 Tage!), daß daraus eindeutige Schlüsse nicht zu ziehen sind. Über zu wenig Blutzuckerbestimmungen helfen auch einige Nüchternversuche nicht hinweg.

Durch diese Mängel vermag die Arbeit keinen klaren Eindruck zu vermitteln und kann die Unwirksamkeit des Cholosulins nicht eindeutig klarstellen.

Elmer-Scheps (94) berichten neben Blutzucker-Nüchternversuchen nach einmaliger Cholosulingabe über das Verhalten der Blutzuckerkurve nach protrahierter Cholosulinmedikation.

Die Untersuchungen wurden bei mittelschweren Diabetikern durchgeführt, deren Toleranz während 2—3 wöchiger Diätbehandlung bestimmt war. Als Ergebnis übt das perorale Cholosulin weder bei Normalen noch bei Diabetikern eine blutzuckersenkende Wirkung aus.

Außer ganz allgemeinen Angaben und drei Blutzucker-Stunden-Tabellen enthält die Arbeit keine Unterlagen, die eine eindeutige Auswertung ermöglichen. Aus den spärlichen Mitteilungen scheint eine relativ richtige Methodik hervorzugehen, aber sichere Belege sind dafür nicht erbracht.

Bratusch-Marrain (95) beschreibt 3 kindliche Diabetesfälle, bei denen perorales und subkutanes Cholosulin die Glukosurie nicht beeinflußte. Von einer Kontrolle des Blutzuckers wurde bewußt Abstand genommen, da er über die Toleranz nichts aussage (!).

Eine 4-tägige Vorbeobachtung ist nur bei einem Fall angegeben — jedoch ohne Einzelheiten. Nachbeobachtet ist keiner der Fälle. Während der therapeutischen Periode wurden ohne Intervall Cholosulin peroral, Cholosulin subkutan und Insulin peroral, Cholosulin subkutan und Insulin „Höchst" abwechselnd verabreicht, so daß eine Bewertung der angegebenen Durchschnitts-Harnzuckerwerte nicht möglich ist.

Zur Beurteilung der Cholosulinwirkung ist die Arbeit wegen ihrer methodischen Mängel nicht geeignet.

Martini-Nagel (96) prüften die perorale Cholosulinwirkung sehr eingehend und lange dauernd (bis zu 101 Tagen!) bei 9 Diabetikern. In 6 Fällen wurde durch hohe Dosierung und sehr ausgedehnte Behandlung eine geringe Senkung der Glykosurie erzielt. Ein Fall erwies sich als ganz unbeeinflußbar, 2 Fälle verschlechterten sich auffallend. Der ständig kontrollierte Nüchternblutzucker wurde 5 mal nicht beeinflußt, 4 mal trat Verschlechterung ein.

Verff. halten die Cholosulinbehandlung bei leichten Fällen ganz vereinzelt für erlaubt und nützlich. Die geeigneten Fälle sind jedoch erst durch sehr lange klinische Beobachtung festzustellen.

Die Arbeit wird naturgemäß den von Martini selbst aufgestellten Grundsätzen der therapeutischen Prüfung gerecht und stellt so einen positiven Beitrag zur Cholosulinfrage dar.

Kestermann (97) prüfte bei 9 Diabetikern (6 schwere, 3 mittelschwere) vor allem die antazidotische Wirkung des Cholosulins. Bei 8 Fällen, die Ketonkörper ausschieden, wurde die Acetonurie nicht nachweislich beeinflußt. Auch eine Einwirkung auf den Zuckerhaushalt war nicht festzustellen, geschweige denn eine „Stapelwirkung".

Da dieser ganz summarisch gehaltene Bericht nicht erkennen läßt, ob Verf. eine einwandfreie Untersuchungsmethodik durchgeführt hat, muß die Arbeit für eine objektive Bewertung der Cholosulinwirkung ausscheiden.

Kühn (98) gibt neben theoretisch-chemischen Vorbemerkungen die Protokolle von 3 mit Cholosulin und Insulin behandelten Diabetikern wieder. Die Blutzuckertageskurve, auf die besonderer Wert gelegt wurde, zeigte keine wesentliche Beeinflussung. Der Versuch, subkutanes Insulin durch Cholosulin zu ersetzen, mißlang. Scheinbare Erfolge bezieht Verf. auf spontane Toleranzsteigerung.

Wegen fehlender Vorbeobachtung ist keine klare Beurteilung der kombinierten Insulin-Cholosulin-Therapie möglich, zumal über die Glykosurie keinerlei Angaben gemacht sind. Die „scheinbaren Erfolge" ließen sich bei genauer Vorbeobachtung vermeiden. Damit

wird auch zugleich die Unmethodik des Verf. am besten gekennzeichnet.

Die Arbeit ist nicht geeignet, das Cholosulin-Problem zu fördern.

L. R. Grote (99) gibt einen ausführlichen Bericht über 16 mit Cholosulin behandelte leichte bis schwere Diabetesfälle. Bei 2 Fällen mit Anacidität des Magens gelang der Ersatz von Insulin durch Cholosulin. Ein weiterer Fall wies nur zweifelhafte Erfolge auf. Die übrigen 13 ließen keine Beeinflussung der Glykosurie und Hyperglykämie erkennen.

Trotz der vielen Mißerfolge hält Verf. die beiden Erfolge für wichtig genug, um das Cholosulinproblem weiter zu bearbeiten und nicht von vornherein abzulehnen.

Eine medikationslose Vorbeobachtung fehlt bei allen Fällen. Wenn Verf. betont, daß dies bei vielen Patienten zeitlich nicht möglich war, so muß eingewendet werden, daß solche Fälle für eine therapeutische Prüfung eben nicht geeignet sind. — Der Verlauf der einzelnen therapeutischen Perioden ist denkbar uneinheitlich. Teils wird Insulin und Cholosulin zusammen verabreicht, bei anderen geht die Insulinbehandlung pausenlos in Cholosulin über. Eingeschaltete Diättage (nach v. Noorden) erschweren weiterhin die Übersicht über den Wirkungseffekt des Medikaments. — Die sehr betonten 2 Erfolge spielen bei der Gesamtbewertung der Cholosulinfrage nur eine geringe Rolle, da es sich bei beiden um eine Anomalie (Anacidität) handelte. Zudem sind die Resultate wegen der fehlerhaften Methodik ohnehin in Frage gestellt.

Trotz des reichhaltigen Materials und der ausführlichen Berichte ist der Arbeit kein therapeutischer Wert zuzusprechen.

Seide (100) wies bei 5 Diabetikern an Hand von Blutzucker-Stunden-Versuchen nach, daß eine einmalige Cholosulindosis eine blutzuckersenkende Wirkung hat.

Ein Versuch, bei dem der Blutzucker nach Cholosulin und Insulin subkutan untersucht wurde, „weist darauf hin, daß 50 E Cholosulin peroral der Wirkung von 30 E Insulin subkutan gleichwertig sein dürften".

Diese aus einem einzigen Versuch gezogene Folgerung zeugt von der Kritiklosigkeit des Verf., zumal die fast primitiv zu nennende Versuchsanordnung überhaupt keine Schlüsse zuläßt. Die übrigen Blutzuckertabellen sagen ebenfalls nichts Positives aus, da solche völlig aus dem Zusammenhang gerissenen Zahlenangaben keinen klinischen Wert besitzen.

Die Arbeit stellt lediglich eine wertlose Bereicherung der Diabetesliteratur dar.

Kwilecki-Silberstein (101) berichten über Cholosulin-Mißerfolge bei 9 Diabetikern, von denen zwei näher erläutert sind. Die Untersuchung wurde nach zwei Mißerfolgen bei Diabetes gravis auf leichte und mittelschwere Fälle beschränkt. Vor allem wird auf auftretende subjektive Beschwerden (Übelkeit, Erbrechen) nach Cholosulin hingewiesen.

Die Ausführungen sind so allgemein gehalten, daß sie das erzielte Ergebnis nicht beweisen können. Auch die beiden näher beschriebenen Fälle lassen eine genaue und klare Methodik vollkommen vermissen, so daß sie das Gesamtresultat nicht zu stützen vermögen.

Die Arbeit ist deshalb kein positiver Beitrag zur Klärung der Cholosulinwirkung.

Neben erfolglosen Versuchen mit Insulin-Fornet-Pillen prüften Wahncau-Bertram (102) die Cholosulinwirkung auf Nüchternblutzucker und Stoffwechselbilanz bei 6 Diabetikern, die z. T. rein diätetisch, teils mit Insulin subkutan eingestellt waren.

Ein günstiger Einfluß auf die Stoffwechsellage oder eine „Stapelwirkung" des Cholosulins wurde nicht beobachtet. Nebenwirkungen traten nicht auf; ein Patient gab sogar an, sich unter Cholosulin frischer gefühlt zu haben.

Der Verlauf dieser therapeutischen Versuche ist in einer Tabelle rein summarisch zusammengefaßt, so daß eine klare Beurteilung nicht möglich ist.

Bei vergleichenden Untersuchungen mit Cholosulin und Desoxycholsäure stellten Verff. im gleichen Sinne wie Umber-Rosenberg (93) fest, daß die Gallensäure allein denselben blutzuckersenkenden Effekt hat wie Cholosulin. Von einer eindeutigen Cholosulinwirkung könne demnach nicht gesprochen werden.

Die Blutzuckernüchtern- und Belastungsversuche, die im übrigen eine Cholosulinwirkung nicht erkennen ließen, tragen rein experimentellen Charakter und sind deshalb in therapeutischer Hinsicht wenig von Belang.

Der klinische Teil der Arbeit, der im Verhältnis zur experimentellen Seite eine geringe Rolle spielt, ist zu allgemein gehalten und läßt die Methodik zu wenig erkennen, um für den objektiven Betrachter beweisend zu sein.

Über die klinische Verwendbarkeit des Cholosulins sagt die Mitteilung deshalb wenig aus.

Balneotherapie.

Lenné (103) schreibt als einer der ersten Autoren gewissen Heilquellen eine spezifische antidiabetische Wirkung zu. Mit Neuenahrer Wasser wurden bei leichten Diabetesfällen günstige, bei mittelschweren schwankende, bei schweren Fällen zweifelhafte aber nicht absolut negative Erfolge erzielt. Bei manchen Patienten trat allerdings während der Trinkkur ohne erklärbare Ursache eine Verschlimmerung des — teilweise leichten — Diabetes auf.

Aus einer tabellarischen Zusammenfassung über 7 Fälle ist eine Einwirkung auf die Glykosurie zu erkennen, wogegen vorhandene Acetonurie unbeeinflußt blieb. Angaben über den Blutzucker fehlen.

Da aus der Versuchsanordnung eine rein diätetische Vorbeobachtung nicht hervorgeht, bleibt vom kritischen Standpunkt aus offen, ob die angegebenen Erfolge nicht allein diätetisch bedingt sind. Verf. lehnt zwar diesen Einwand in seiner Einleitung ab, vermag ihn jedoch mit seiner Prüfungsmethode nicht zu entkräften.

Pfeiffer (104) stellte bei 6 Diabetikern, die teilweise schon in anderen Bädern (Neuenahr, Karlsbad) erfolglos behandelt waren, nach durchschnittlich 6 Wiesbadener Bädern erhebliche Harnzuckersenkung bzw. Aglykosurie fest.

Zusätzlich konnte er bei 3 Fällen (starke Raucher!) nach Nikotinverbot eine günstige Beeinflussung des Harnzuckers erkennen.

Die Mitteilung enthält ganz allgemeine Angaben, aus denen ein methodisches Vorgehen des Verf. nicht ersichtlich ist. Das in der vor-

liegenden Weise erörterte Material schließt jedenfalls einen rein diätetischen Erfolg nicht aus und ist deshalb für die spezifische Wirkung der Wiesbadener Kur nicht beweisend.

Im Rahmen eines Vortrages, gehalten auf dem 38. Balneologenkongreß in Berlin, setzt sich Minkowski (105) sehr zurückhaltend mit der spezifischen antidiabetischen Wirkung der Mineralwasser auseinander. Er betont, daß bei erfolgreicher Kurortbehandlung der Diabetiker günstige klimatische, diätetische und psychische Einflüsse eine hervorragende Rolle spielen, ohne jedoch zunächst über die angeblich spezifische Wirkung bestimmter Heilquellen orientiert zu sein.

Dem Charakter eines zusammenfassenden Vortrages entsprechend, enthält die vorliegende Mitteilung keine Einzelheiten, so daß sie einer methodischen Kritik nicht zugänglich ist.

Arnoldi-Roubitschek (106) brachten bei 8 Diabetikern in 13 „Untersuchungsreihen" den Nüchternblutzucker mit Karlsbader Wasser deutlich zum Absinken. Bei einem Fall wurde unter dem Einfluß der Karlsbader Kur eine Verringerung der Acetonurie beobachtet. „Durch die vorliegenden Untersuchungen ist der Beweis erbracht, daß das Karlsbader Wasser den Blutzuckerspiegel bei Zuckerkranken meist erheblich zum Absinken bringt." —

Ganz abgesehen davon, daß die sog. „Untersuchungsreihen" nur sehr spärlich und unklar erläutert sind, dürfte die Schlußfolgerung der Verff. weit über den Rahmen ihrer Ergebnisse hinausgehen. Da es sich lediglich um einige Nüchternblutzucker-Versuche und nicht um eingehende klinische Beobachtungen handelt, ist vor allem ein Dauereinfluß auf die Hyperglykämie keineswegs bewiesen. Das Ergebnis der Arbeit so, wie es gebracht wird, ist irreführend.

Arnoldi-Roubitschek (107) haben in klinischen Untersuchungen die günstige Einwirkung glaubersalzhaltiger Heilquellen (Mergentheim, Karlsbad) auf Acidose und Alkalireserve bei Diabetikern beobachtet. An Hand von zwei Beispielen wird dieses Ergebnis demonstriert.

Die betreffenden Unterlagen sind äußerst spärlich (bei einem Fall ist z. B. die Acidose überhaupt nicht erwähnt!) und schließen eine rein diätetische Beeinflussung nicht aus. Die Mitteilung besteht

im übrigen aus zu allgemeinen Erörterungen, um Beweiskraft zu besitzen.

Kaufmann-Cosla-Zörkendörfer (108) haben neben vergleichenden anderen chemischen Untersuchungen (Stickstoff, Kohlenstoff (bei 2 leichten und 4 mittelschweren Diabetesfällen einen günstigen Einfluß auf Harn-, Blutzucker und Acidose durch Karlsbader Mühlbrunn beobachtet. Die Wirkung auf die Hyperglykämie trat jedoch erst nach Absinken des Harnzuckers ein.

Bei allen Fällen ist eine viertägige Vorbeobachtung angegeben, bei gleichbleibender Diät der Vor- und Hauptperiode. Die mitgeteilten Werte sind lediglich Durchschnittszahlen ohne Streuung. Ob nach der sehr kurzen Vorbeobachtung bereits ausreichende Gleichmäßigkeit der Stoffwechsellage erzielt war, ist nicht zu ersehen; es erscheint jedoch unglaubhaft, da generell nur 4 Tage zur Vorbeobachtung verwandt wurden.

Dieser Mangel stellt somit die Ergebnisse in Frage und schließt eine vorwiegend diätetische Beeinflussung der Stoffwechsellage nicht aus.

Die Nüchternblutzucker-Untersuchungen von Roubischek (109) bei Diabetikern im Schwitzbad mit und ohne gleichzeitige Verabreichung von Karlsbader Wasser, bei denen er mit Karlsbader Wasser einen geringeren Blutzuckeranstieg beobachtete, haben lediglich experimentelles Interesse und vermögen das balneologische Diabetesproblem nicht zu fördern.

Kaufmann-Cosla-Zörkendörfer (110) fassen den Diabetes mellitus als „eine Form der dysoxydativen Karbonurie" auf und haben bei Diabetikern vergleichend-chemische Untersuchungen mit Insulin, Karlsbader Mühlbrunn und Synthalin B angestellt.

Bei Insulin, das eine katalytische Wirkung auf die pathologische Oxyadtion der Zelle ausübt, nimmt der Harnquotient C:N gleichzeitig mit der Besserung der Glykosurie einen physiologischen Wert an, der erhöhte Gesamtkohlenstoff tritt auf einen normalen Wert zurück. Damit stellt sich eine günstige Änderung der allgemeinen pathologischen Stoffwechsellage ein.

Bei Karlsbader Mühlbrunn wird an Hand von zwei Fällen eine ähnliche, nur bedeutend schwächere Wirkung demonstriert.

Die prompte Wirkung des Synthalin B auf die Glykosurie ist hingegen nur eine scheinbare, da der pathologische Gesamtkohlenstoffwert der gleiche bleibt und der Wert des desoxydablen Kohlenstoffs in die Höhe geht. Damit ändert sich auch die allgemeine pathologische Stoffwechsellage durch Synthalin B nicht.

Die Arbeit liefert einen interessanten Beitrag zur Frage des Wirkungsmechanismus der angewendeten Medikamente. Zur Beurteilung des balneotherapeutischen Problems bei Diabetes trägt sie jedoch nicht bei, da klinische Fälle nicht angeführt sind.

Berdel (111) behandelte 150 Diabetesfälle über mehrere Wochen hindurch und stellte eine „unverkennbar therapeutische Komponente" der Homburger Elisabethenquelle fest. Zur Demonstration dienen zwei Beispiele.

In einem Fall wurden durch Diät und Trinkkur vollständige Aglykosurie sowie Toleranzsteigerung erzielt, was durch Diät allein nicht möglich gewesen war.

Ein weiterer mit Diät, Insulin und Trinkkur behandelter Diabetiker wurde bei Senkung der Insulindosis durch den Brunnen harnzuckerfrei.

„Die angeführten Beobachtungen sind kein Zufallsergebnis."

Obwohl Verf. von einer „Einstellung mit Standardkost" bei seinen Patienten spricht, ist nicht ersichtlich, wie diese diätetisch und zeitlich beschaffen ist. Die beiden angeführten Beispiele lassen jedenfalls eine rein diätetische Vorbeobachtung vermissen. Im übrigen sind beiden Fällen äußerst mangelhafte Kurven beigefügt, die lediglich je 4 Therapietage und die Harnzuckerwerte enthalten. Die in der ersten Kurve zusätzlich verzeichnete gleichbleibende Insulindosierung steht im krassen Widerspruch zu der im Begleittext erörterten Insulinsenkung. Daß nicht einmal die genaue Insulinmenge angegeben ist, sei nur nebenbei festgestellt.

Wenn Verf. eingangs erwähnt, bei leichten und mittelschweren Fällen in 64% ein Absinken des Nüchternblutzuckers nach Brunneneinnahme beobachtet zu haben, so hat das weniger klinischen als vielmehr experimentellen Wert. — Im Zusammenhang mit der eigentlichen Behandlung, auch bei den beiden angeführten Beispielen, bleibt die Hyperglykämie jedenfalls unberücksichtigt.

Bei diesen Mängeln kann die Arbeit einer methodischen Kritik nicht standhalten und scheidet für die positive Bewertung der diabetischen Balneotherapie aus.

Braunroth (112) prüfte bei 17 ausnahmslos mit Insulin und Diät eingestellten Diabetikern aller Schwerheitsgrade die Beeinflussung des Zuckerstoffwechsels durch Luft- und Seebäder an der Ostsee (Warnemünde). Nach Luftbädern stellte Verf. durchschnittlich eine Blutzuckersteigerung um 35 mg% fest, nach Seebädern hingegen einen Anstieg von 60 mg%. Die Glykosurie zeigte nur unbeträchtliche Schwankungen.

Allgemein trat bei leichten, kompensierten Fällen keine ungünstige Einwirkung auf die Stoffwechsellage ein. Bei mittelschweren Fällen wurde eine flüchtige, in wenigen Tagen abklingende Toleranzminderung festgestellt. In schweren Fällen war noch längere Zeit nach den Bädern eine Herabsetzung der Toleranz bei auftretender Acetonurie zu beobachten.

Die Arbeit trägt vorwiegend experimentellen Charakter, hat aber insofern therapeutischen Wert (wenn auch im negativen Sinn!), daß schweren Diabetikern ein Seebadaufenthalt nicht zu empfehlen ist. In ihrer methodischen Durchführung ist die Arbeit einwandfrei. Es ist lediglich nicht ersichtlich, warum auch die sog. leichten Fälle mit Insulin eingestellt wurden.

Oettingen (113) berichtet über die günstige Einwirkung des Biskirchener Karlssprudels (Braunfels) auf Diabetiker. Er wählt als Wirkungsindikator den Harnzucker und beobachtete von 38 Fällen bei 35 bedeutende Senkung bis Aglykosurie. Nur bei 3 Diabetikern, darunter 2 mit Insulin behandelte, stieg die Glykosurie während der Trinkkur an. In Form einer „graphischen Darstellung" demonstriert Verf. diese Ergebnisse.

In einer Anmerkung fügt Verf. hinzu, er habe inzwischen weitere 70 Fälle zusammengestellt, deren Wiedergabe sich jedoch wegen des analogen Erfolges erübrige.

Als Beweismaterial stehen dem kritischen Betrachter lediglich die summarischen Textangaben zur Verfügung sowie die „graphische Darstellung", die in undefinierbarer Weise vergleichende Zuckerprozentzahlen enthält. Es erübrigt sich der Hinweis, daß gerade bei

Trinkkuren wegen der erhöhten Flüssigkeitsausscheidung mit Harnzucker-Prozentzahlen überhaupt nichts anzufangen ist. Über die eigentliche Behandlungsmethodik, über den genaueren Verlauf der Krankheitsbilder sind keine Angaben gemacht. Lediglich aus der angeblich günstigen Beeinflussung der Glykosurie wird auf eine allgemeine Besserung des Diabetes geschlossen.

Die Arbeit ist völlig wertlos. Wenn man zusätzlich berücksichtigt, daß neben der Diabetesbeeinflussung auch noch die günstige Einwirkung des Karlssprudels auf Nierensteine, Pyelitiden, rachitische Prozesse, katarrhalische Erkrankungen, Gicht, Fettsucht, Leber- und Gallenleiden, Magen- und Darmleiden erörtert wird, macht die Mitteilung dem Prospekt einer geschäftstüchtigen Firma alle Ehre.

Kühnau (114) erörtert ganz allgemein die Balneotherapie des Diabetes mellitus. Verf. spricht den Bäderkuren rein klimatische und meteriologische Faktoren nicht ab, er wendet sich jedoch gegen die Anschauung, daß Trinkkuren mit differentesten Mineralquellen überhaupt keinen spezifischen Einfluß auf den Zuckerhaushalt haben sollen. Durch Zitierung vieler anderer Autoren wird im einzelnen die spezifische Heilwirkung der Glaubersalzquellen, der Schwefelwässer und Arsenquellen, der alkalischen Säuerlinge und salinischen Wässer sowie der schwermetallhaltigen Quellen auf den Diabetes dargelegt. Verf. gibt abschließend zu, daß von dem Wesen und der Wechselwirkung der einzelnen Heilfaktoren noch wenig bekannt ist.

Die Arbeit liefert keinen positiven Beitrag zum balneotherapeutischen Problem des Diabetes, da sie lediglich ganz allgemeine Feststellungen anderer Autoren anführt.

Schwermetall- und Schwefeltherapie.

Schilling-Arnold (115) prüften die Beeinflussung des Diabetes durch die Injektion von Schwermetallen, die gleichsam als Katalysatoren auf den Zuckerhaushalt wirken sollen. Verwendet wurden für Eisen Elektroferrol, für Quecksilber Novasurol, für Silber Collargol und Fulmarin sowie für Wismut Salluen in Form von intravenösen Injektionen. Im Nüchternversuch wurde bei Diabetikern bis zu 50% Abfall des Blutzuckers beobachtet, ohne daß ein ausge-

sprochener Unterschied zwischen den einzelnen Präparaten bestand. Der Harnzucker ging gleichförmig mit der Hyperglykämie zurück; keine eindeutige Wirkung auf bestehende Acidose. Verff. kommen zu dem Ergebnis, daß mit diesen Injektionen eine raschere Entzuckerung möglich ist als rein diätetisch. Sie warnen jedoch vor einer Überschätzung dieser Behandlung, da es sich um eine rein symptomatische Therapie handele und diese für den Dauergebrauch nicht in Frage komme.

Die Arbeit stellt eine Zusammenfassung durchgeführter Untersuchungen ohne beweisende Unterlagen dar, so daß sie keinen praktischen Wert aufweist. Treffen aber die Ergebnisse zu, so ist nicht ersichtlich, warum bei ohnehin bestehender Injektionsnotwendigkeit nicht das sicher wirkende Insulin verwendet werden soll, um eine langwierige diätetische Einstellung zu vereinfachen.

Schnetz (116) weist in ausgedehnten Untersuchungen den Einfluß des Kupfers auf den menschlichen Kohlehydratstoffwechsel nach. Bei Gesunden beobachtete er nach peroraler Kupfergabe lediglich eine Senkung des künstlich (Adrenalin, Dextrose) erhöhten Blutzuckers.

Bei 4 schweren Diabetikern erzielten Kupferpillen (15—20 mg pro die) nach erheblicher Insulinreduzierung (20—30 E) Harn-, Blutzucker- und Acetonsenkung. Vor allem wurde unter dem Einfluß des Kupfers generell eine erhebliche Besserung des Allgemeinbefindens und der körperlichen Leistungsfähigkeit beobachtet.

Bei 2 mittelschweren Fällen konnte Insulin vollständig durch Kupfer ersetzt werden.

Subjektive und objektive Nebenwirkungen traten bei keinem Fall auf. Die Gefahr einer Leberintoxikation wird wegen der minimalen Kupferdosierung abgelehnt.

Über den Wirkungsmechanismus kann Verf. keine eindeutigen Erklärungen abgeben. Er nimmt an, daß es sich vielleicht um eine Abschwächung der Leber auf glykogenolytische Reize oder aber um eine katalytische Wirkung handelt.

Gegen die durchgeführte Untersuchungsmethodik können keine Einwände erhoben werden (bis zu 6 Wochen Vorbeobachtung, bis zu 2 Monaten therapeutische Perioden bei ausreichender Nachbeobachtung und genauer diätetischer Einstellung), so daß das Ergebnis der

Arbeit Beweiskraft hat. Zur Verallgemeinerung des Resultats liegen jedoch zu wenig Fälle vor. Außerdem ist die Unschädlichkeit des Kupfers bei ausgesprochener Dauerverabreichung mit dem vorliegenden Material noch nicht erwiesen.

Campanacci-Balducci (117) stellten Versuche über die hypoglykämisierende Wirkung des Schwefels an. Bei oraler Verabreichung (über Technik und Dosierung keine Angaben!) wurden auch bei längerer Durchführung keine eindeutigen Resultate erzielt.

Bei subkutaner Injektion von kolloidalem Schwefel zeigte sich im Nüchternversuch bei Gesunden und Diabetikern deutlich eine höhere Blutzuckersenkung als im Kontrollversuch ohne Schwefel. Auch günstige Beeinflussung der Glykosurie, Acetonurie und Alkalireserve war festzustellen.

Gleiche Untersuchungen mit kolloidalem Mangan und Silber zeitigten kein Ergebnis.

Außer der Nüchternblutzuckertabelle eines Diabetikers steht kein Beweismaterial zur Verfügung. Es geht daraus auch nicht hervor, ob zur Vermeidung von Zufallserfolgen genügende Kontrollen durchgeführt wurden.

Die Arbeit liefert keinen wertvollen Beitrag zum Problem der Schwefeltherapie, zumal Verff. eine Prüfung im eigentlichen klinischen Sinne nicht anstellten.

Földes (118) will nach peroraler Schwefelzufuhr (1—15 Tropfen Ichthol oder 0,1—0,3 g Sulphur praec.) bei 4 Diabetikern Abnahme der Glykosurie und Hyperglykämie sowie einmal Acidosesenkung beobachtet haben. Bei zwei weiteren Fällen wirkte der Schwefel erst bei gleichzeitiger Verabreichung von Schilddrüsenextrakt.

Mit Hilfe von umfangreichen Tabellen und Kurven wird dieses Ergebnis belegt. Zu kurze Vorperioden, sprunghafte Diät, sehr wenig Blutzuckerbestimmungen vermögen den Unterlagen jedoch keine Beweiskraft zu verleihen. Außerdem sind die angeblichen Erfolge der Schwefeltherapie so gering und teilweise sogar überhaupt nicht ersichtlich, daß sie unzweifelhaft rein diätetisch bedingt sein können. Die Arbeit ist wertlos.

Paul-Babatz (119) behandelten 20 Diabetiker, „bei denen Versager nicht ausblieben," mit Ichtoterpan-Tabletten (Ichthyol + Terpen des Terpentinöls). Bei leichten und mittelschweren Fällen wurde allein mit Ichtoterpan ein günstiger Einfluß auf Blut- und Harnzucker, vor allem auf die Ketonkörperausscheidung erzielt. Bei schweren Fällen konnte Insulin eingespart werden.

Diese ganz allgemeinen Feststellungen sind vollkommen wertlos, da ihnen wirklich beweisende Argumente fehlen. Eine einzige Kurve steht so im Mißverhältnis zu dem Begleittext, daß man an eine bewußte Irreführung denken könnte. (Nach dem Text verschwand die Acetonurie prompt; in der Kurve ist sie noch vorhanden. Nach dem Text wurden gleichbleibende Kohlehydratmengen während Vor- und Hauptperiode verabreicht; in der Kurve setzt die gleichbleibende, erheblich reduzierte Kohlehydratdiät erst mit Beginn der Therapie ein!).

Wenn Verff. glauben, den Einwand einer rein diätetischen Beeinflussung von vornherein ablehnen zu können, so muß dies sehr eindringlich zurückgewiesen werden.

In Ergänzung ihrer ersten Mitteilung berichten Paul-Babatz (120) über weitere Erfolge mit Ichtoterpan. Bei 6 Fällen, davon 3 mit Insulineinsparung, war eine günstige Beeinflussung der Glykosurie zu beobachten. Vor allem weisen Verff. wieder auf die prompte Beseitigung bestehender Acetonurie hin.

Sehr umfangreiche Kurven sollen als Beweis dienen. Obwohl darin sehr viel Überflüssiges enthalten ist, werden Angaben über den Blutzucker vermißt. Dafür sind bei jedem Fall Dextrose- Belastungskurven angegeben. Wieso diese allerdings zum Beweis der Ichtoterpanwirkung dienen sollen, ist nicht ersichtlich. Im übrigen ist wiederum die im Text angegebene „prompte" Wirkung auf die Acetonurie in den Kurven nicht zu erkennen.

Wenn Verff. noch besonders hervorheben, daß sich die Stoffwechsellage schon bei diätetischer Einstellung besserte (während der aber bereits Ichtoterpan gegeben wurde!), die endlich erreichte Acetonfreiheit aber allein auf die Ichtoterpanwirkung zurückzuführen sei, so zeugt das von einer sehr unkritischen Einstellung, die die ganze Untersuchungen mit ihren Ergebnissen wertlos macht.

Durch die von Paul und Babatz (119, 120) erschienenen Arbeiten angeregt (die er übrigens einer vernichtenden Kritik unterzieht), stellte Grote (121) eigene Untersuchungen mit Ichtoterpan an. Bei 10 Diabetiker erzielte er ausnahmslos ein völlig negatives Resultat.

Obwohl 5 näher beschriebene Fälle keine einwandfreie Untersuchungsmethodik aufweisen (zu kurze Vorperioden), ist das Ergebnis nicht anzuzweifeln, zumal Paul und Babatz überhaupt keine Vorbeobachtung innehielten.

ZUSAMMENFASSUNG.

Es wurden therapeutische Arbeiten bei Diabetes mellitus einer methodischen Kritik unterzogen, unter besonderer Berücksichtigung peroraler antidiabetischer Mittel.

Bei der zusammenfassenden Übersicht der besprochenen Arbeiten ergibt sich, daß weitaus die meisten therapeutischen Untersuchungen eine streng durchgeführte Methodik vermissen lassen. Aus der am Schluß folgenden Tabelle ist ersichtlich, daß von 97 Arbeiten über therapeutische antidiabetische Maßnahmen, geprüft an 1400 Fällen, nur 10 mit 117 Fällen eindeutige Beweiskraft haben. Weiteren 11 Arbeiten mit 227 Fällen ist mit gewissen Einschränkungen ebenfalls eine Beweisfähigkeit zuzusprechen. Die restlichen 76 Untersuchungen mit insgesamt 1056 Fällen gehen infolge mangelhafter Methodik der therapeutischen Forschung verloren. Das ist im Vergleich zu der mühevollen klinischen Prüfungsarbeit, die zwangsläufig aufgewendet werden mußte, ein wahrhaft betrübliches Resultat.

Der häufigste Fehler der vorliegenden Arbeiten besteht in fehlender oder mangelhafter Vorbeobachtung, auf deren Wert und notwendige Beschaffenheit bereits in der Einleitung hingewiesen wurde.

Sehr oft war auch die kritiklose Auswahl von ungeeigneten Fällen festzustellen. Schwere Diabetiker und solche mit Komplikationen, bei denen in der Beurteilung die Komplikationen unberücksichtigt bleiben, sind in jedem Fall für die Erprobung eines neuen Medikaments ungeeignet, und dies umso mehr, wenn die Wirkung des

Tabelle 1.

Literatur-Nr.	Verfasser	Präparat	Gesamtzahl der Fälle	Veröffentlichte Fälle	Grundsätzlich beobachtet	Harnzuckersenkung	Blutzuckersenkung	Acidosesenkung	Toleranzsteigerung	Beserung des Allgemeinbefindens	Günstige Einwirkung auf Komplikationen	Wirkung bei Dauerverabreichung	Schädliche Nebenwirkungen	War Insulineinsparung od. -ersatz möglich	Waren die Fälle geeignet?	Besitzt die Arbeit Beweiskraft?
16	Hübner-de Jongh-Laqueur	Inhaliertes Insulin	3	3	?	3	3	—	—	—	—	—	—	—	ja	nein
17	Robitschek	„ „	1	1	?	1	1	—	—	—	—	—	—	—	ja	nein
18	Gänsslen	„ „	1	1	nein	1	1	—	—	—	—	—	nein	—	ja	nein
20	Wassermeyer-Schäfer	Endonasales Insulin	11	1	?	?	1	—	—	—	—	—	—	—	ja	nein
21	Wassermeyer-Schäfer	„ „	1	1	nein	1	1	—	—	—	—	—	—	1	ja	nein
22	Horwitz	„ „	10	3	ja	3	3	3	2	—	—	—	—	—	ja	j
23	Deusch	Rectales Insulin	2	2	nein	?	2	—	—	—	—	—	—	—	ja	nein
24	Mendel-Wittgenstein-Wolffenstein	Perlinguales Insulin	2	2	„	2	2	—	—	—	—	—	—	—	ja	nein
25	Mendel-Wittgenstein-Wolffenstein	„ „	1	1	„	1	1	—	—	—	—	—	—	—	ja	nein
26	Böttner-Schuntermann	„ „	3	3	zu kurz	3	3	1	—	—	—	—	—	3	1 nicht	nein
28	Lasch	Perorales Insulin	4	4	?	?	4	—	—	—	?	—	—	—	3 nicht	nein
30	Sultbacher	„ „	6	6	nein	?	0	—	—	—	—	—	—	—	ja	nein
31	Wilkoewitz-Lenuweit	Percutanes Insulin	2	20	„	?	20	—	—	—	—	—	—	—	?	nein
33	Pribram	„ „	12	12	?	12	12	—	—	—	1	—	—	—	ja	nein
34	Maier-Weinertsgrün	„ „	7	7	ja	0	0	—	—	—	—	—	—	—	ja	ja
35	Frank-Nothmann-Wagner	Synthalin	70	6	nein	6	?(1)	2	—	—	ja	—	—	1	ja	nein
36	Frank-Nothmann-Wagner	„	11	11	zu kurz	11	?(3)	1	—	—	5	gut	nein	4	teilweise	nein
37	Jansen-Baur	„	8	8	ja	5	0	0	nein	—	—	—	8	nein	ja	(ja)
38	Adler	„	17	17	?	?	?	?	—	—	—	—	17	—	?	nein
39	Morawitz	„	12	12	nicht exakt	6	4	4	?	—	—	—	5	1	teilweise	nein
40	Mosler-Feuereisen	„	7	7	zu kurz	7	?	0	—	—	3	—	20%	—	2 nicht	nein
41	Abraham	„	6	6	?	?	?	?	—	—	nein	—	6	—	nein	nein

Erklärungen: ? = unklar — = nicht erwähnt ( ) = Abschwächung

Tabelle 2.

Literatur-Nr.	Verfasser	Präparat	Gesamtzahl der Fälle	Veröffentlichte Fälle	Grundsätzlich vorbeobachtet	Harnzuckersenkung	Blutzuckersenkung	Acidosesenkung	Toleranzsteigerung	Besserung des Allgemeinbefindens	Günstige Einwirkung auf Komplikationen	Wirkung bei Dauerverabreichung	Schädliche Nebenwirkungen	War Insulineinsparung od. -ersatz möglich	Waren die Fälle geeignet?	Besitzt die Arbeit Beweiskraft?
42	Nissel-Wiesen	Synthalin	3	3	nein	3	2	0	—	—	3	—	—	?	nein	nein
43	von Falkenhausen	„	15	15	?	15	?	?	—	—	—	—	—	—	?	nein
44	Priesel-Wagner	„	9	9	ja	0	?	?	—	—	—	—	9	nein	nein	(ja)
45	Jakobi-Brüll	„	45	45	zu kurz	30	(30)	30	—	—	—	—	15	1	?	nein
46	Adam	„	8	8	nein	7	?	7	—	—	?	—	—	7	nein	nein
47	Thill	„	16	16	„	8	8	0	—	—	—	—	8	2	ja	nein
48	Thill	„	22	22	„	3	3	?	—	—	nein	—	11	nein	ja	nein
49	Grassheim-Petow	„	30	30	ja	mehrere Fälle	1	—	—	—	nein	—	18	nein	ja	(ja)
50	Nothmann-Wagner	„	?	7	nein	7	1	3	—	—	—	—	—	ja	teilweise	nein
51	Grunke	„	19	19	?	19	?	?	17	—	—	—	8	8	ja	nein
52	Perémy	„	1	1	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	ja	ja
53	Rokach	„	14	14	?	12	?	2	1	—	—	gut	4	—	ja	nein
54	David	„	1	1	?	1	1	—	—	—	1	—	—	—	nein	nein
55	Loewenstein	„	9	9	?	9	9	9	—	—	—	—	1	6	?	nein
56	E. Steinitz	„	60	60	nein	46	46	mehrere Fälle	—	—	—	—	über 20	4	ja	nein
57	Bertram	„	28	28	ja	vorübergehend 12	vorübergehend 12	—	nein	—	—	—	4	nein	ja	(ja)
58	Hirsch-Kauffmann-Heimann-Trosien	„	15	15	?	15	?	?	—	—	—	gut	2	—	ja	nein
59	Frank-Nothmann-Wagner	Synthalin B	5	5	?	5	5	—	—	ja	—	—	nein	1	ja	nein
60	Bertram	Synthalin	20	20	ja	12	9	0	—	11	—	—	9	ja	ja	ja
61	Kaufmann	„	1	1	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	ja	nein
62	Eismayer	„	68	68	?	40	26	mehrere Fälle	—	—	—	gut	10	—	9 nicht	(ja)
63	Pomp	„	14	3	ja	3	0	1	—	—	—	—	21%	—	ja	ja
64	Schuler	Synthalin B	17	2	ja	2	1	2	—	—	—	—	25%	—	ja	ja

Tabelle 3.

Literatur-Nr.	Verfasser	Präparat	Gesamtzahl der Fälle	Veröffentlichte Fälle	Grundsätzlich vorbeobachtet	Harnzuckersenkung	Blutzuckersenkung	Acidosesenkung	Toleranzsteigerung	Besserung des Allgemeinbefindens	Günstige Einwirkung auf Komplikationen	Wirkung bei Dauerverabreichung	Schädliche Nebenwirkungen	War Insulineinsparung od. -ersatz möglich	Waren die Fälle geeignet?	Besitzt die Arbeit Beweiskraft?
65	Pulfer	Glukhorment	5	5	nein	5	5	5	—	ja	2	—	nein	5	nein	nein
66	v. Noorden	„	60	8	?	8	8	?	—	—	—	—	2	5	ja	nein
67	Bucka-Gutmann	„	11	11	?	unsicher	0	—	—	nein	—	—	4	nein	6 nicht	nein
69	Sandmeyer	„	17	17	nein	17	17	?	—	4	—	—	2	11	ja	nein
70	Weiss	„	5	5	?	5	3	—	—	—	—	—	2	—	ja	nein
71	Kaufmann	„	7	7	?	0	0	—	nein	—	—	—	—	nein	ja	nein
74	Kahnt	Anticoman	2	2	nein	2	2	?	—	—	—	—	—	—	ja	nein
75	Grote	„	2	28	ja	unsicher	0	0	—	—	—	—	7	nein	ja	(ja)
76	Umber	„	?	2	?	0	0	0	nein	—	—	—	—	—	?	nein
77	Lasch	„	32	32	ja	20 + (5)	20 + (5)	?	2	nein	ja	—	4	nein	ja	(ja)
78	Lasch	„	25	25	teilweise	23	23	mehrere Fälle	mehrere Fälle	nein	—	—	nein	7	9 nicht	nein
63	Pomp	„	16	16	ja	10	0	—	—	nein	—	—	40%	nein	ja	ja
79	Engelen	Reglykol	4	4	nein	4	?	—	—	ja	ja	—	—	—	ja	nein
80	Aschkenasi	„	5	5	„	5	?	—	—	ja	ja	—	—	—	ja	nein
81	Friedlaender	„	32	5	„	5	5	?	ja	—	ja	gut	nein	—	ja	nein
82	Woker	„	7	7	„	7	?	—	—	ja	ja	—	—	—	ja	nein
83	Luda	„	8	8	„	8	?	—	ja	ja	ja	—	nein	—	ja	nein
84	Kochanowski	„	?	3	„	3	?	mehrere Fälle	—	ja	ja	—	—	—	ja	nein
85	König	„	?	3	„	3	3	1	—	ja	ja	—	—	—	ja	nein
86	Stephan	Cholosulin	12	2	ja	2	2	—	—	—	1	—	—	—	ja	nein
87	Stephan	„	1	1	ja	1	1	?	—	—	—	—	—	—	ja	nein
88	Stephan	„	5	5	teilweise	4	4	2	—	2	—	—	—	2	1 nicht	nein
89	Ottow	„	2	2	nein	?	2	?	—	—	—	—	—	—	ja	nein

Tabelle 4.

Literatur-Nr.	Verfasser	Präparat	Gesamtzahl der Fälle	Veröffentlichte Fälle	Grundsätzlich vorbeobachtet	Harnzuckersenkung	Blutzuckersenkung	Acidosesenkung	Toleranzsteigerung	Besserung des Allgemeinbefindens	Günstige Einwirkung auf Komplikationen	Wirkung bei Dauerverabreichung	Schädliche Nebenwirkungen	War Insulineinsparung od. -ersatz möglich	Waren die Fälle geeignet?	Besitzt die Arbeit Beweiskraft?
90	H. Steinitz	Cholosulin	9	9	ja	unsicher	0	?	—	nein	—	—	—	—	ja	(ja)
92	E. Steinitz-Thau	„	31	31	zu kurz	10 + (7)	10	?	—	—	—	—	—	2	ja	nein
93	Umber-Rosenberg	„	8	8	zu kurz	8	unsicher	—	—	—	—	—	2	—	ja	nein
94	Elmer-Scheps	„	?	3	ja	?	0	—	—	—	—	—	—	—	ja	(ja)
95	Bratusch-Marrain	„	3	3	zu kurz	0	—	—	—	—	—	—	—	nein	ja	nein
96	Martini-Nagel	„	9	9	ja	(6)	0	—	nein	—	—	—	—	—	ja	ja
97	Kestermann	„	9	9	?	unsicher	unsicher	0	nein	—	—	—	—	—	6 nicht	nein
98	Kühn	„	3	3	nein	?	0	—	—	—	—	—	—	nein	nein	nein
99	Grote	„	16	16	„	3	3	—	—	—	—	—	—	2	ja	nein
100	Seide	„	6	6	„	?	6	?	—	—	—	—	—	1	?	nein
101	Kwilecki-Silberstein	„	9	9	?	0	0	—	—	—	—	—	9	—	ja	nein
102	Wahncau-Bertram	„	6	6	?	0	0	—	—	1	—	—	nein	nein	ja	nein
103	Lenné	Neuenahrer Wasser	?	7	nein	7	?	0	?	—	—	—	—	—	ja	nein
104	Pfeiffer	Wiesbadener Bäder	6	6	?	6	?	?	—	—	—	—	—	—	?	nein
106	Arnoldi-Roubitschek	Karlsbader Wasser	8	8	nein	?	8	1	—	—	—	—	—	—	?	nein
107	Arnoldi-Roubitschek	„	2	2	„	?	?	2	—	—	—	—	—	—	ja	nein
108	Kaufmann-Cosla-Zörkendörfer	„	6	6	zu kurz	6	6	4	—	—	—	—	—	—	ja	nein
110	Kaufmann-Cosla-Zörkendörfer	„	?	2	?	2	?	?	—	—	—	—	—	—	ja	(ja)
111	Berdel	Homburger Elisabethen-Quelle	150	2	?	2	?	?	1	—	—	—	—	1	ja	nein
112	Braunroth	Kalte Ostseebäder	17	17	ja	0	Anstieg 17	?	nein	—	—	—	—	—	ja	(ja)
113	Oettingen	Biskirchener Karlssprudel	108	38	?	35	?	?	—	—	—	—	—	—	ja	nein
114	Kühnau	Balneotherapie	?	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	nein
115	Schilling-Arnold	Injizierte Schwermetalle	?	—	?	ja	ja	nein	—	—	—	—	—	—	?	nein

Fortsetzung von Tabelle 4.

Literatur-Nr.	Verfasser	Präparat	Gesamtzahl der Fälle	Veröffentlichte Fälle	Grundsätzlich vorbeobachtet	Harnzuckersenkung	Blutzuckersenkung	Acidosesenkung	Toleranzsteigerung	Besserung des Allgemeinbefindens	Günstige Einwirkung auf Komplikationen	Wirkung bei Dauerverabreichung	Schädliche Nebenwirkungen	War Insulineinsparung od. -ersatz möglich	Waren die Fälle geeignet?	Besitzt die Arbeit Beweiskraft?
116	Schnetz	Perorales Kupfer	6	6	ja	6	6	4	—	ja	—	—	nein	6	ja	ja
117	Campanacci-Baldacci	Subcutaner Schwefel	?	—	?	ja	ja	ja	—	—	—	—	—	—	?	nein
118	Földes	Peroraler Schwefel	6	6	zu kurz	6	6	1	—	—	—	—	—	—	ja	nein
119	Paul-Babatz	„ „	20	(1)	ja	ja	ja	ja	—	—	—	—	—	ja	ja	nein
120	Paul-Babatz	„ „	6	6	nein	6	?	6	—	—	—	—	—	3	ja	nein
121	Grote	„ „	10	10	zu kurz	0	0	0	—	—	—	—	—	—	ja	(ja)

Tabelle 5.

Therapieform	Anzahl der veröffentlichten Arbeiten	Anzahl der untersuchten Fälle	Arbeiten mit Beweiskraft
Inhaliertes Insulin	3	5	—
Endonasales Insulin	3	22	1
Rectales Insulin	1	2	—
Perlinguales Insulin	3	6	—
Perorales Insulin	2	10	—
Percutanes Insulin	3	39	1
Synthalin	30	558	4 + (5)
Glukhorment	6	105	—
Anticoman	6	105	1 + (2)
Reglykol	7	62	—
Cholosulin	16	132	1 + (2)
Balneotherapie	10	306	1 + (1)
Schwermetall-Therapie	2	6	1
Schwefel-Therapie	5	42	(1)
	97	1400	10 + (11)

Mittels noch nicht einmal bei leichten Krankheitsfällen bewiesen ist.

Ferner wird bei vielen Untersuchern eine genaue Wiedergabe ihrer Ergebnisse vermißt. Rein summarischen Resultaten wird nur dann ein Wert zuzusprechen sein, wenn gleichzeitig eindeutige Aufschlüsse über die durchgeführte Prüfungsmethodik gegeben werden.

Zuletzt ist zu sagen, daß ein Teil der Untersucher zu wenig objektiv an die therapeutische Prüfung heranging, vielleicht unter dem Einfluß einer zugkräftigen Fabrikpropaganda. Gerade diese Art der „wissenschaftlichen Forschung" kann gar nicht genug angeprangert werden.

Aus den verschiedenen Arbeiten Schlüsse auf den Wirkungsgrad der einzelnen Therapieformen zu ziehen, ist unmöglich. Bei allen stehen sich lebhaft bejahende und energisch ablehnende Meinungen gegenüber, wobei das Gesamtbild durch die vielen fehlerhaften Untersuchungen noch mehr verwischt wird. Bezeichnend ist jedenfalls, daß sich gerade die Autoren, die methodisch richtig arbeiteten, teils ablehnend verhalten, teils nur sehr einschränkende Kompromisse eingehen.

Eines geht aus der Auswertung der Untersuchungsergebnisse mit Sicherheit hervor: *es gibt noch kein Präparat, das selbst dem leichter kranken Diabetikern Insulin vollwertig ersetzen kann.*

Es sei mir an dieser Stelle gestattet, Herrn Professor Dr. Martini für die Überlassung des Themas meinen Dank auszusprechen.

Ebenso danke ich Herrn Dr. med. habil. Schuler für die Hinweise und jederzeit freundliche Unterstützung.

Literatur.

1. Grafe: Die Krankheiten des Stoffwechsels und ihre Behandlung. (Jul. Springer, 1931.)
2. Falta: Die Zuckerkrankheit. (Urban u. Schwarzenberg, 1936.)
3. v. Noorden-Isaac: Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung. (Jul. Springer, 1927.)
4. Thannhauser: Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten. (J. F. Bergmann, 1929.)
5. Falta: Renaler und insulärer Diabetes. (Urban u. Schwarzenberg, 1930.)
6. Martini: Methodenlehre der therapeutischen Untersuchung. (Jul. Springer, 1932.)
7. — Klin. Wschr. 1934 I, 872—75; 907—12.
8. — Klin. Wschr. 1934 II, 1155 ff.
9. — Klin. Wschr. 1934 II, 1361.
10. — Münch. Med. Wschr. 1934 II, 1411—16; 2015—16.
11. Martini-Schuler: Klin. Wschr. 1937 I, 364 ff.
12. — — Klin. Wschr. 1937 II, 1110 ff.
13. Möller: Inaug.Diss. Bonn 1936.
14. Schneider: Inaug.-Diss. Bonn 1936.
15. Laqueur-Grevenstuk: Klin. Wschr. 1924 II, 1273—74.
16. Heubner-de Jongh-Laqueur: Klin. Wschr. 1924 II, 2342—2343.
17. Robitschek: Med. Klin. 1925 I, 19.
18. Gännslen: Klin. Wschr. 1925 I, 71.
19. Palm: Zschr. f. d. ges. exp. Med. 55 (1927), 432—44.
20. Wassermeyer-Schäfer: Klin. Wschr. 1929 I, 210.
21. — — Med. Klin. 1930 I, 474—76.
22. Horwitz: Zschr. klin. Med. 116 (1931), 622—31.
23. Deusch: Verhdlg. d. dtsch. Ges. f. inn. Med. 1925, 336—37.
24. Mendel-Wittgenstein-Wolffenstein: Klin. Wschr. 1924 I, 470—72.
25. — — — Klin. Wschr. 1924 II, 2341.
26. Böttner-Schuntermann: Verhdlg. d. dtsch. Ges. f. inn. Med. 1930, 111—15.
27. Lasch-Brügel: Biochem. Ztschr. 181 (1927), 109—116.
28. Lasch: Naunyn-Schmiedebergs Arch. 122 (1927) 284—91.
29. Mukherjee: Journ. of Physiol. 70 (1930), 183.
30. Sulzbacher: Dtsch. Med. Wschr. 1932 II, 1604—05.

31. Wilkoewitz-Lenuweit: Ztschr. klin. Med. 122 (1932) 621—26.
32. Hermann-Kassowitz: Klin. Wschr. 1935 II, 1531—34.
33. Pribram: Klin. Wschr. 1935 II, 1534—36.
34. Maier-Weinertsgrün: Klin. Wschr. 1936 II, 1245—47.
33. Přibam: Klin. Wschr. 1935 II, 1534—36.
—2107.
36. — — — Dtsch. med. Wschr. 1926 II, 2067—70 und 2107—08.
37. Jansen-Baur: Münch. Med. Wschr. 1927 I, 441—45.
38. Adler: Klin. Wschr. 1927 I, 493—94.
39. Morawitz: Münch. Med. Wschr. 1927 I, 571—74.
40. Mosler-Feuereisen: Dtsch. Med. Wschr. 1927 I, 704—06.
41. Abraham: Med. Klin. 1927 I, 720—24.
42. Nissel-Wiesen: Klin. Wschr. 1927 I, 734—36.
43. v. Falkenhausen: Dtsch .Med. Wschr. 1927 I, 752—53.
44. Priesel-Wagner: Klin. Wschr. 1927 I, 884—89.
43. v. Falkenhausen: Dtsch. Med. Wschr. 1927 I, 752—53.
46. Adam: Med. Klin. 1927 II, 1218.
47. Thill: Klin. Wschr. 1927 II, 1417—19.
48. — Klin. Wschr. 1927 II, 2037—40.
49. Grassheim-Petow: Klin. Wschr. 1927 II, 1647—50.
50. Nothmann-Wagner: Therap. d. Gegenwart 68 (1927), 7-10.
51. Grunke: Therap. d. Gegenwart 68 (1927), 108—112.
52. Perémy: Klin. Wschr. 1927 II, 2100—01.
53. Rokach: Med. Klin. 1928 I, 141.
54. David: Dtsch. Med. Wschr. 1928 I, 473—74.
55. Loewenstein: Therap. d. Gegenw. 69 (1928), 149—51.
56. E. Steinitz: Therap. d. Gegenw. 69 (1928), 484—91.
57. Bertram: Dtsch. Arch. f. klin. Med. 158 (1928), 76—97.
58. Hirsch-Kauffmann-Heimann-Trosien: Klin. Wschr. 1928 II, 1272—74.
59. Frank-Nothmann-Wagner: Klin. Wschr. 1928 II, 1996—2000.
60. Bertram: Med. Klin. 1928 II, 1229—32.
61. E. Kaufmann: Med. Klin. 1928 II, 1942—45.
62. Eismayer: Klin. Wschr. 1932 I, 860—62.
63. Pomp: Inaug.-Diss. Bonn 1936.
64. Schuler: Klin. Wschr. 1937 II, 1113—19.
65. Pulfer: Münch. Med. Wschr. 1927 I, 972—74.
66. v. Noorden: Klin. Wschr. 1927 I, 1041—43.
67. Bucka-Gutmann: Med. Klin. 1927 II, 1815—16.
68. Strauß: Therap. d. Gegenw. 68 (1927), 483—84.

69. Sandmeyer: Klin. Wschr. 1927 II, 1856—59.
70. Weiss: Dtsch. Med. Wschr. 1928 II, 1718—19.
71. Kaufmann: Ztschr. f. d. ges. exp. Med. 61 (1928) 222—27.
72. Wolff: Dtsch. Med. Wschr. 1928, Nr. 2.
73. Kaufmann: Dtsch. Med. Wschr. 1928 II, 1719.
74. Kahnt: Med. Welt 1931 I, 886.
75. L. R. Grote: Dtsch. Med. Wschr. 1931 II, 2099—2102.
76. Umber: Dtsch. Med. Wschr. 1932 I, 245.
77. Lasch: Med. Klin. 1932 II, 1743—45.
78. — Med. Klin. 1933 II, 946—48.
79. Engelen: Ärztl. Rundschau 1922 Nr. 48—52.
80. Aschkenasi: Entnommen einer Broschüre der Firma Westphal u. Sohn.
81. Friedländer: Fortschr. d. Therap. 1927, Nr. 12.
82. Woker: Fortschr. d. Med. 1927 Nr. 13.
83. Luda: Entn. einer Broschüre der Firma Westphal u. Sohn.
84. Kochanowski: Med. Welt 1927 Nr. 21.
85. König: Zbl. f. inn. Med. 49 (1928) 75—78.
86. Stephan: Münch. Med. Wschr. 1929 II, 1579—84.
87. — Dtsch. Med. Wschr. 1930 I, 88—91.
88. — Med. Klin. 1930 I, 228—32.
89. Ottow: Münch. Med. Wschr. 1929 II, 1584—85.
90. H. Steinitz: Klin. Wschr. 1930 I, 536—39.
91. E. Steinitz-Thau: Dtsch. Med. Wschr. 1931 I, 365.
92. — — Arch. f. Verdauungskrkht. 49, 201—215.
93. Umber-Rosenberg: Dtsch. Med. Wschr. 1930 I, 169—72 u. 213—15.
94. Elmer-Scheps: Münch. Med. Wschr. 1930 I, 331—32.
95. Bratusch-Marrain: Münch. Med. Wschr. 1930 I, 715—16.
96. Martini-Nagel: Münch. Med. Wschr. 1930 I, 1009—12.
97. Kestermann: Dtsch. Med. Wschr. 1930 I, 356—57.
98. Kühn: Dtsch. Med. Wschr. 1930 II, 1341—42.
99. L. R. Grote: Arch. f. Verdauungskrkh. 48, 1—24.
100. Seide: Arch. f. Verdauungskrkh. 50, 112—14.
101. Kwilecki-Silberstein: Med. Klin. 1930 I, 513.
102. Wahncau-Bertram: Klin. Wschr. 1931 I, 486—89.
103. Lenné: Dtsch. Med. Wschr. 1914 I, 916—17.
104. Pfeiffer: Münch. Med. Wschr. 1914 II, 1172.
105. Minkowski: Dtsch. Med. Wschr. 1922 I, 475—77.
106. Arnoldi-Roubitschek: Dtsch. Med. Wschr. 1922 I, 250-51.
107. — — Münch. Med. Wschr. 1923 I, 702—03.
108. Kaufmann-Cosla-Zörkendörfer: Münch. Med. Wschr. 1928 I, 396—99.

109. Roubitschek: Med. Klin. 1935 I, 585—86.
110. Kaufmann-Cosla-Zörkendörfer: Dtsch. Arch. klin. Med. 170 (1931), 302—09.
111. Berdel, Dtsch. Med. Wschr. 1931 I, 804—05.
112. Braunroth: Arch. f. Verdauungskrkh. 55 (1934) 42—45.
113. Oettingen: Med. Welt 1937 Nr. 7.
114. Kühnau: Med. Welt 1937 I, 576—78.
115. Schilling-Arnold: Klin. Wschr. 1925 II, 1818—19.
116. Schnetz: Ztschr. klin. Med. 129 (1936), 739—58.
117. Campanacci-Balducci: Klin. Wschr. 1926 II, 2166—67.
118. Földes: Ztschr. f. d. ges. exp. Med. 55 (1927) 615—26.
119. Paul-Babatz: Münch. Med. Wschr. 1930 II, 2067—68.
120. Paul-Babatz: Münch. Med. Wschr .1931 I, 1465—68.
121. L. R. Grote: Münch. Med. Wschr. 1931 II, 2147—48.

LEBENSLAUF.

Als Sohn des Sanitätsrats Dr. Hans Müller und seiner Ehefrau Margarete geb. Lipproß wurde ich, Werner Müller, am 16. November 1913 in Dessau geboren. Nach dreijährigem Vorschulbesuch trat ich 1923 in die Sexta des Friedrichs-Gymnasiums zu Dessau ein und legte dort Ostern 1932 meine Reifeprüfung ab. Nach vorklinischem Studium an den Universitäten Berlin, Kiel und Bonn bestand ich im Oktober 1935 die ärztliche Vorprüfung. Die klinischen Semester verbachte ich ebenfalls in Bonn und bestand das Staatsexamen am 14. Juli 1938. Das praktische Jahr leistete ich in der Medizinischen Universitätsklnik Bonn ab, wo ich auch heute als Volontärarzt tätig bin. Die Bestallung als Arzt erhielt ich am 15. Juli 1939.